DCI: ACITRETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 81, cod (D002L): DCI ACITRETINUM

I. Definiţia afecţiunii: afecţiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

II. Stadializarea afecţiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

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

a. Diagnostic de afecţiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimţământului informat (vezi anexă)
c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

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

a. Pentru adulţi doză de iniţiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreţinere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
b. Pentru copii doza de iniţiere este maxim 35 mg/zi
c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

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

a. Monitorizarea clinică şi paraclinică a tratamentului se realizează: la iniţierea tratamentului, la o lună de la iniţiere, la 3 luni de la iniţiere şi apoi trimestrial
b. Monitorizarea clinică urmăreşte suprafaţa leziunilor, îndurarea leziunilor şi descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă; se monitorizează şi semnele şi simptomele hipervitaminozei A
c. Monitorizarea paraclinică urmăreşte: funcţia hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatice, pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă (radiografii osoase)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Apariţia de reacţii adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la iniţierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

VII. Reluare tratament (condiţii) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM

I. Indicaţii 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 controlata 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 controlata 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 importanta 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 Rα/γc), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 Rα/IL-13Rα). 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 si IL-13 și determinând un efect în lanț asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacientilor cu astm sever in tratament cu dupilumab

a) Criterii de includere:

1. Adulți si adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani si peste;

2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

3. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat (avand 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 mica doza posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 si conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:

- Eozinofile in sânge ≥ 150 elemente/μL și mai puțin de 1500 elemente/ μL
  sau
- FeNO ≥ 20 ppb
  sau
- Eozinofile in sputa ≥ 2%
  sau
- Elemente ale astmului alergic (pacienti sensibilizati la un aeroalergen avand IgE >30 UI/ml - 1300 UI/ml)
  sau
- Necesitatea mentinerii CSO pentru a asigura controlul si lipsa exacerbarilor frecvente (≥ 2/an) care necesită corticoseroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

Daca eozinofilele si/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinarilor, la cel putin 1-2 săptămâni de la oprirea OCS sau de la reducerea la cea mai mica doza de OCS necesara pentru un control relativ al bolii.

4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete sau vaping);

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2022, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);27
b. exacerbări frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

*CSO – corticoterapie orala
*CSI - corticoterapie inhalatorie
*FeNO – fracția de oxid nitric in 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 excipienţi

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):
La următoarele categorii de pacienți se recomanda 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 recomanda 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) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
30 kg - 60 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
60 kg sau peste	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

La copiii cu astm 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 initiere, conform GINA 2022) si apoi cel puțin anual, în funcție de gradul de control, estimat prin severitatea afecțiunii și prin frecvența exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat inca 6-12 luni pentru pacienții la care se menține răspunsul parțial favorabil, apoi reevaluare. Medicația va fi prelungită apoi doar la cei cu raspuns bun, in baza evaluării anuale.

3. Mod de administrare

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți este seringa 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 recomandata 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 iniţiaza terapia.

Pacienţilor 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 vârsta 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.
128
Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (includ 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 produsa de trapia cu dupilumab prin intermediul sistemului național de raportare (https://adr.anm.ro).

IV. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestează 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 potential justifică riscul posibil pentru făt. Se recomanda si 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 şi 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 directa 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. Intercurentele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab și trebuiesc tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea țintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii şi 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 si frecvența exacerbărilor severe;
3. Spirometrii (in mod ideal vor fi facute 2 pe an, minim 1).

Pe baza acestor parametri medicul curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. R**ăspuns favorabil complet** pentru toate criteriile:
   - ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe varste) 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 perioada de inca 6-12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacientii cu raspuns favorabil. Monitorizarea pacientilor si deciziile terapeutice vor fi personalizate in baza reevaluarilor la 3-6 luni interval.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:
1. Decizia unilaterala a pacientului de a întrerupe tratamentul;
2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament, a lipsei de aderența la tratament si la planul scris de actiune 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 specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică, pneumologie pediatrica, pediatrie. Continuarea prescripției poate fi făcuta și de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, in specialitățile mai sus mentionate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisa de medicul care a initiat tratamentul, in dozele si pe durata prevazuta in aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluărilor necesare fiecarui caz in 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) (doza masurata)**		
	Mica	**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) (doza masurata)**		
	Mica	**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

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?

Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5

2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?

Mai mult de o data 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 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

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)

1. Cum stai cu astmul azi?			
Foarte rău	Rău	Bine	Foarte bine
0	1	2	3
2. Cât de mult te supără când când alergi, faci gimnastică sau faci sport?			
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
3. Tușești din cauza astmului?			
Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
0	1	2	3
4. Te trezești noaptea din cauza astmului?			
Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
0	1	2	3

5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?					
Niciuna	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0
6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?					
Niciuna	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0
7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?					
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 3
Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

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? (*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

Interpretare
0.0 - 0.75 – total controlat
0.75 - 1.5 – parțial controlat
>1.5 – necontrolat

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω**

1. Dermatita atopica (**D.A.)** este o afectiune inflamatorie cronica,care afecteaza in mod caracteristic prima copilarie dar poate debuta la toate grupele de varsta. Aproximativ 60% din cazuri apar in primul an de viata,si pana la 85% debuteaza pana la 5 ani. Se apreciaza prevalenta ca fiind intre 10-25% la copii si 2-4% pana la 10% la adulti.

D.A. este o afectiune multifactoriala din care mentionam mecanisme genetice (predispozitia ereditara),factori imunologici,afectarea functiei de bariera tegumentara etc. In prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

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 si Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vede indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum si simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valora maxima a acestui scor este de 103.

Dermatita atopica:

- forma usoara SCORAD < 25
- forma moderata SCORAD 25-50
- forma severa SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afectiune severa 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 si personale si a examenului clinic cu obiectivare prin scorul *SCORAD*
- calitatea vietii pacientului suferind de D.A. se evalueaza pe baza scorului DLQI,CDLQI sau IDLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na+, K+), 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 carora este în evidența. În cazul afecțiunilor care reprezinta contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK . În functie de particularitatile 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 pana in prezent in D.A. isi propun sa obtina remisiunea sau diminuarea leziunilor si sa reduca simptomatologia subiectiva 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 si nu numai, medicația în D.A. trebuie sa fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o optiune de tratament frecvent utilizata atat ca monoterapie in formele usoare cat si ca terapie adjuvanta in formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent daca vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfacatoare. Se poate utiliza atat PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cat si UVB cu banda ingusta. Aceste terapii se pot efectua atat in spital cat si in ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemica (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemica actuala cu utilizarea de agenti biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lunga durata si permite o calitate a vietii normala a pacientilor cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab– este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutatorul tehnologiei ADN recombinant. Realizeaza o actiune duala, inhibitoare asupra semnalizarii celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidati 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 administraza injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Daca injecția este administrativă de o alta persoană, poate fi și i regiunea superioara a brațului.

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătțire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidati 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 câta 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 pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrate 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 avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătțire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6-11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidati 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 între15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecți3 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 avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătțire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 luni-5 ani
Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni-5 ani care sunt candidati 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 in asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci cand nu exista contraindicatii, cu inhibitori topici de calcineurina. 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 in Romania

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 candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4mg/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 2mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4mg/zi. Pentru această categorie de pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.

a) **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți (peste 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:
- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD $\geq$ 25)

și
- DLQI $\geq$ 10

și
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
    - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel putin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
    - corticoterapie sistemica
    - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
    - fototerapie UVB cu banda ingusta sau PUVA terapie(minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicatii 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 recadere rapidă

Nota:
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 in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma severa (SCORAD > 50)

și

- cDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

c) Criterii de includere in tratamentul cu agenti 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 dermatita atopica forma severa (SCORAD >50)

și

- IDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

7. Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapii biologice. Informatii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.
Pacientul va semna declaratia de consimtamânt la initierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2).
În cazul unui pacient cu vârsta între 6 luni - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

8. Criterii de excludere a 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 cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 10^9 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai 6ica de 8 g/dl
- pacienți cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toți pacienții trebuie sa aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicatii absolute (se vor exclude) :

- Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
- Antecedente de hipersensibilite la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 3.Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
- Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK .

Contraindicatii relative:

- Sarcina si alaptare
- Infectii parazitare (Helminth)
- Simptome acute de astm,stare de rau astmatic,acutizari,bronhospasm acut etc
- Afectiuni insotite de eozinofilie
- Infecție HIV sau SIDA
- Afecțiuni maligne sau premaligne
- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- Conjunctivita si cheratita
- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
- Hepatită virală cu virus B sau C
- Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
- Orice alte contraindicatii relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizata 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 esentiale pentru detectarea cat mai rapida a aparitiei unor evenimente medicale care necesita interventia medicului.

Eficacitatea clinica se defineste prin obtinerea unui raspuns la tratament fata 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 terapeutice. Întreruperea tratamentului este de

asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea tempora a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicală etc),tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioada de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Daca intreruperea tratamentului este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguraţiei terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea tintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii tintei terapeutice **și** a sigurantei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei 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 pre-tratament) prin următoarele de investiții:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab)
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree , , electroliti (Na^+,K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- dupa caz

*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

2. Evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional)
Urina	-analiza urinii

Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice/inhibitor de JAK

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI/cDLQI/iDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional)
Urina	Analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial	la fiecare 6 luni
	- DLQI/cDLQI/iDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC *	- testul cutanat tuberculic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab)	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), 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	dupa caz	dupa caz

*obligatorie pentru inhibitorii de JAK

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiaza si se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul National de Dermatita Atopica

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 adulţi

Unitatea sanitară:	Data:
Nume pacient:	Diagnostic:
Semnatura pacient:	Nume si parafa medic:
Adresa:	Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?
Da/Nu Nerelevant
Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:
Data: Scor:
Nume: Vârsta:
Nume parinti: Nume si parafa medic
Adresa: Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii 6 luni- 5 ani (iDLQI)

Unitatea sanitară:
Data: Scor:
Nume: Vârsta:
Nume parinti: Nume si parafa medic
Adresa: Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

<u>Severitatea dermatitei</u>

In ultima saptamana**, cat de severa** credeti ca
a fost dermatita copilului dvs? : ex: cat de rosie, cu scuame, inflamata sau extinsa

Foarte severa ☐

Severa ☐
Medie ☐
Usoara ☐
Fara manifestari ☐

Indicele de calitate a vietii

1. In ultima saptamana, cat de mult a avut copilul dvs. **mancarime si s-a scarpinat**?	Permanent	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
2. In ultima saptamana, care a fost **dispozitia** copilului dvs.?	A plans mereu, foarte capricios	☐
	Foarte iritabil	☐
	Usor iritabil	☐
	Fericit	☐
3. In ultima saptamana, aproximativ cat timp a durat, in medie, **sa adormiti** copilul in fiecare seara?	Mai mult de 2 ore	☐
	1 - 2 ore	☐
	15min - 1 ora	☐
	0-15min	☐
4. In ultima saptamana, care a fost in medie timpul total in care **somnul de noapte** al copilului a fost perturbat in fiecare noapte?	5 ore sau mai mult	☐
	3 - 4 ore	☐
	1 - 2 ore	☐
	Mai putin de o ora	☐
5. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a deranjat **la joc sau inot**?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
6. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a impiedicat **sa participe sau sa se bucure de alte activitati in familie?**	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
7. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. **pe durata meselor**, din cauza eczemei?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
8. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. din cauza **tratamentului**?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
9. In ultima saptamana, eczema copilului dvs a facut ca **imbracatul si dezbracatul** copilului sa fie neplacute?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐

	Deloc	☐
10. In ultima saptamana, cat de mult a fost o problema **in timpul imbaierii** faptul ca are eczema copilul dv ?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa nr. 2
Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|_| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completati cu majuscule)
NUME	NUME.....
PRENUME **.....**	PRENUME.....
Semnătura pacient:	Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa nr. 3
Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Subsemnaţii .....,
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

|_| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)
.....

Semnătura şi parafa medicului”

Anexa nr. 4

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK

PACIENT

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

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
.....
Telefon .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			

Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC 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 pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor
(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

Medicament	**Doză**	**Data începerii**	**Data opririi**	**Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.**)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica 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**	**Observatii (motivul introducerii)**

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient si semnate si parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura 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^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			

IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:
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 aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:
Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, 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 D.A. Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**
Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea 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 varsta intre 6 luni-11 ani cu DA forma severa si a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu D.A. forma moderat-severa, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

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

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
.....
Telefon aparținător legal .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			

Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC 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 pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor
(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

Medicament	**Doză**	**Data începerii**	**Data opririi**	**Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.**)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica 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**	**Observatii (motivul introducerii)**

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor cDLQI/iDLQI (se vor anexa formulare semnate de parinte/tutore legal si semnate si parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	**Data**	**Rezultat**	**Valori normale**
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			

LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
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 aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:
Buna | ¯| 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 D.A. Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**
Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea 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 infraorbitar Dennie -Morgan
(12) Keratoconus
(13) Cataractă subcapsulară anterioară
(14) Pigmentare periorbitară
(15) Paloare facială, eritem facial
(16) Pitiriazis alb
(17) Pliuri anterioare ale gâtului
(18) Prurit indus de hipersudoratie
(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.”

DCI CABERGOLINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. **Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum**

A. Pacienţi cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică şi valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de > 4X valoarea sup. A normalului pentru sex.
B. Pacienţi cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** – rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.
C. Pacienţi cu prolactinoame care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.
D. Pacienţi cu prolactinoame operate, în condiţiile persistenţei unui rest tumoral funcţional.
E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.
F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.
G. Pacienţi cu sindrom de tija hipofizară şi hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.
H. Pacienti cu Boala Cushing, cu persistenta bolii post chirurgical și/sau radioterapie, sau pacienti cu Boala Cushing forma severa, in vederea pregatirii interventiei chirurgicale.
I. Pacienti cu adenoame hipofizare nefunctionale, persistente si evolutive post chirurgie si /sau radioterapie.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

2. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a) Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:

- excluderea unei sarcini în evoluţie: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă – prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficienţa tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficienţa hepatică sau renală severe;
- excluderea prezenţei macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

3. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor pentru alte terapii (susţinute prin documente anexate).

4. **Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu cabergolinum**:

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).
- În cazul macroprolactinoamelor şi:
  - GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 – 9 a.m., fT4, TSH
  - Ex. Oftalmologic: ex. FO, câmp vizual – În cazul sd. De compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenţie este cel chirurgical, cu excepţia modificărilor minime de câmp vizual.
- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

5. Evaluari hormonale si imagistice (RMN) pentru pacienții cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncțional

- Istoricul tratamentelor anterioare
- Dovada RMN a persistentei bolii si a caracterului sau evolutiv
- Dozari hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazona 1 mg)

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:

a. dimensiunile adenomului şi eventuală extensie extraselară, cu excepţia sd. De compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologic).
b. existenţa insuficienţei hipofizare asociate;
c. dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

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

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă.

Doza iniţială este de 0,25- 0,5 mg /săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 3-4 mg/saptamana. Ocazional, la pacienti rezistenti dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizarii prolactinemiei) si dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% in termen de 1 an) , se poate creste progresiv doza pana la 11 mg/saptamana. (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.
In cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia prolactinomului sau persistenţa unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% faţă de cele iniţiale, dar constante la cel puţin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariţia valorilor patologice reprezentând indicaţie de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se menţin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă şi imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staţionar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

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

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

a. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei şi dozarea testosteronului la bărbaţi, pentru aprecierea funcţiei reproductive.
Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

b. După stabilirea dozei de cabergolină care menţin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacientii cu prolactinom:

a. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale

b. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale

c. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor $\leq$ 2 x normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Menţinerea insuficienţei gonadice (clinic şi hormonal)
- Valori ale PRL > 2 x normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
- Neinfluentarea parametrilor hormonali in Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la initierea tratamentului

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opţional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.
- Progresia tumorala dupa un an de tratament cu minim 2 mg/sapt in cazul adenoamelor nefuncționale.
- Absenta diminuarii parametrilor hormonali (CLU, ACTH) in cazul bolii Cushing.

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face si de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, in dozele si pe durata recomandată in scrisoare.

DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAŢII

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 84, cod (G002N): DCI ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST

Combinaţii

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârstă medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardiovasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauză timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. anamneza şi examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigaţii paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babeş-Papanicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenţa factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.
- consult cardiologic cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul

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

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schema terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjugaţi sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0,7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2,5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0,35 mg Norethindrone, Cyproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

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

- clinică - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic
- iniţial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.
- examen Babeş-Papanicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor şi de troficitate

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofic
- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

- Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:
  - cancer de sân prezent, trecut, suspect;
  - alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
  - sângerare genitală nediagnosticată;
  - hiperplazie endometrială netratată;
  - trombo-embolism venos - tromboză venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
  - boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angină, infarct miocardic;
  - HTA netratată;
  - Boala hepatică activă;
  - Dislipidemie severă;
  - Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;
  - Porfiria cutanea tarda.
  - Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;
  - Migrena cu aură.
- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
- Durata terapiei peste 5 ani.
- Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.
- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului, iniţiază tratamentul, ce poate fi continuat şi de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

DCI FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiţia afecţiunii:
Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.
Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.
Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)
Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.
Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.

II. Stadializarea afecţiunii:
Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:
1. Disfuncţii ovulatorii:
   - Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
   - Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
   - Deficienţe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin şi masculin

Parametri clinico-paraclinici:
- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc
Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.
Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.
Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecţie cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.
Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH
Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.
În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.
Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.
Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.
Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbaţi infertili cu deficite hormonale
Hipogonadism hipogonadotrop – la minim 6 luni de la inițiere terapiei cu hCG cu lipsă de răspuns pe spermatogeneză

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

<u>În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:</u>

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

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

Parametrii clinici:

<u>Evaluarea cuplului:</u>

a. Anamneza ambilor parteneri:
   1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.
   2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne
   3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii

sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului
c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/ Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

Investigaţii generale

- **Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare abdomen, examenul genital – volum testicular, pilozitate**
- **Hemoleucograma**
- **Grupa sanguină**
- **Screening pentru Hepatita B şi HIV**
- **Spermocultură**

- **Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron**
- **Ecografie testiculară & prostată**
- **PSA**
- **Funcție heaptică, glicemie, sideremie transaminaze**
- **Spermogramă – înainte de inițiere**

Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

- **Alte analize hormonale: funcție tiroidiană, prolactină,**
- **Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria**
- **Investigaţii 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 declanşarea ovulaţiei
- Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficienţă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)
b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal > 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă Înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)
- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:
- disconfort abdominal
- creştere în greutate
- distensie abdominală uşoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduită terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:
- greaţă, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduită terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Formă severă:
- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduită terapeutică:
- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină şi heparină
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
- vârsta tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:

- **Spermogramă**
- **±Spermocultură**
- **Testosteron**

Criterii de eficienţă a tratamentului

- **Valori ale testosteronului în limite normale**
- **Spermogramă – obținere spermatozoizi viabili**

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:
Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidităţi:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficienţa primară ovariană
- penrtu sexul masculin – tumori testiculare, creșteri PSA – suspiciune carcinom de prostată

3. Sarcina şi alăptarea
4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată
În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.
Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.”

DCI: GANIRELIXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 86, cod (G004N): DCI GANIRELIXUM

I. Definiţia afecţiunii

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

- Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.
- Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.
- Infertilitate neexplicată
- Infertilitate datorată ostilităţii cervicale
- Endometrioză uşoară
- Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

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

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0,25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

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

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă.
- Tumori de ovar
- Hemoragii vaginale nediagnosticate
- Insuficienţă ovariană primară
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice
- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Hipersensibilitate de hormonul GnRH
- Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice
- Sarcină sau alăptare.

Comorbidităţi:

Reacţii adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienţi.

Profil Non-responder:

- Vârsta > 40 ani
- Istoric de răspuns ovarian slab anterior
- Istoric de chirurgie ovariană
- AFC redus, volum ovarian redus
- Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol
- Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)
- Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/Ml)
- Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competenţă în tratamentul infertilităţii.

DCI: LEVONORGESTRELUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 87, cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM

I. Definiţia afecţiunii
Indicaţii: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecţiunii
Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserţia sistemului intrauterin să se facă în condiţii optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe braţul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.
Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate şi dismenoree.
Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul

primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puţin 3 luni.
Când este folosit în combinaţie cu terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.
În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder
- Nu este cazul
- Non-compliant
- Vedeţi reacţii adverse

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)
Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

DCI: LUTROPINA ALFA

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:
- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

INDICAŢII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului.

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua 15 a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

<u>În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:</u>

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

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

Parametrii clinici:

<u>Evaluarea cuplului:</u>

a. Anamneza ambilor parteneri:
   1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.
   2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.
   3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.
   4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare).

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament;

Parametrii paraclinici:

1. **Investigaţii paraclinice** ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanşarea ovulaţiei
- Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

---

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

<u>Se urmăreşte ecografic:</u>

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)
b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă);
- Temperatura bazală;

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH;
- amânarea administrării de hCG (coasting);
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală);
- se poate face reducţie foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- disconfort abdominal;
- creştere în greutate;
- distensie abdominală uşoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru.

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale.

Forma medie:

- greaţă, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;
- insuficientă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină şi heparină;
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără;
- masă corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi.

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

2. Comorbidităţi:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar;
- tumori active, netratate ale hipotalamusului şi hipofizei;
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice;
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută;
- malformaţii incompatibile cu sarcina, ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina;

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

DCI: TIBOLONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 89, cod (G007N): DCI TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee;
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară;
- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol;
- osteoporoză şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul vieţii cca 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

Indicaţii terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic);
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare;
- prevenirea osteoporozei.

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani.

Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea iniţială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită;
- examen clinic;
- TA;
- Glicemie, TGO, TGP;
- examen ginecologic;

- mamografie;
- ecografie utero-ovariană (endometru);
- EKG, examen cardiologic.

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicaţiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);
- HTA;
- Diabet zaharat;
- Astm bronşic;
- Lupus eritematos systemic;
- Epilepsie;
- Migrenă/cefalee severă;
- Otoscleroză;
- Sechele AVC, BCI;
- Boli hepatice;

Prescriptori: medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

DCI: FOLLITROPINUM BETA

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 90, cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA

I. Definiţia afecţiunii

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

II. Stadializarea afecţiunii

Nu e cazul.

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

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS-2:

- Amenoree/oligomenoree.
- FSH prezent/scăzut.
- Prolactină normală.
- Ovar polichistic.

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

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.

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

Anovulaţia cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţă activă.
- Tumori de ovar.
- Hemoragii vaginale nediagnosticate.
- Insuficienţă ovariană primară.
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.
- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

- **Comorbidităţi:**

Reacţii adverse:

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- **Profil Non-responder:**

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/Ml)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/Ml)

- **Non-compliant:**

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 91, cod (G009N): DCI SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiţia afecţiunii

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).

II. Stadializarea afecţiunii

TIP	SIMPTOME PREZENTE
Vezica hiperactivă "uscată"	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**
Vezica hiperactivă "umedă"	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie,** plus **Incontinenţă urinară**
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin urgenţă	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, plus **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă principală **incontinenţa urinară prin urgenţă**
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin stress	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**,

	plus **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă principală **incontinenţa urinară de stress**
Incontinenţă urinară de stress	**Incontinenţă urinară la efort,** sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

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

Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populaţii speciale

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină <= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum succinat atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85**)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Contraindicaţii**

Solifenacinum succinat este contraindicat la:

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastrointestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.
- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului;
- Pacienţi sub hemodializă;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.
- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- **Reacţii adverse**

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului succinat, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Aceasta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a

dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice

Clasificarea MedDRA pe sisteme şi organe	**Comune** **> 1/100, < 1/10**	**Neobişnuite** **> 1/1000, < 1/100**	**Rare** **> 1/10000, < 1/1000**
Gastrointestinale	Constipaţie Greaţă Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastroesofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucţia colonului Impastarea fecalelor
Infecţii şi infestări		Infecţii de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolenţă Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere înceţoşată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale şi la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii şi mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice şi subcutanate		Piele uscată	

Tulburări renale şi urinare		Dificultăţi micţionale	Retenţie urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

- **Comorbidităţi**

Atenţionări şi precauţii speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţa cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic;
- tulburări obstructive gastrointestinale;
- risc de motilitate gastrointestinală scăzută;
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei $\leq$ 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;
- insuficienţa hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi);
- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactaza sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum succinat. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreţia Solifenacinului succinat în laptele matern. La şoareci, solifenacinum succinat şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- **Non-respondenţi**

Nu există date clinice.

- **Non-complianţi**

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 92, cod (G010N): DCI TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicaţii

Tolterodina şi Solifenacin fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinenţă urinară, frecvenţă crescută a micţiunilor** şi **incontinenţă prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

Tratament

Doze

- **Tolterodinum**

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

- **Solifenacinum**

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

DCI MECASERMIN

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN

INTRODUCERE

Creşterea liniară postnatală la copii este influenţată de o serie de factori de mediu şi genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creştere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creştere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol şi de factor de creştere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreţiei IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acid-labilă (ALS) şi proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS şi IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producţie inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreţii suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creşterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creştere (GHR) şi poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic şi molecular sunt descrise şi alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutaţii ale genei IGF-1.

Indicaţie

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creştere la copiii şi adolescenţii cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

- Promovarea pe termen lung a unei creşteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiţii de siguranţă terapeutică.
- Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ; atingerea înălţimii finale a populaţiei normale, dacă este posibil.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală **-3 DS** faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex, cu vârsta osoasă întârziată faţă de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriţia, afecţiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum şi orice alte cauze de faliment al creşterii şi care se încadrează în una din următoarele situaţii*):

• **Pacienţii cu tabloul clinic şi genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutaţiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în şa") sau cei cu alte mutaţii documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH**. La aceştia valori **bazale** crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 şi/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă şi sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard şi cu precizarea intervalului de confidenţă.

• **În absenţa trăsăturilor clasice de nanism Laron şi/sau a mutaţiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- **Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml**, copilul trebuie să aibă cel puţin un test pentru aprecierea secreţiei GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu **o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârstă şi sex** este înalt sugestivă pentru rezistenţă la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF-1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal** $\geq$ 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreţiei de GH;
- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kg corp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi şi în ziua 5. O creştere a IGF 1 faţa de valoarea bazală cu mai puţin de 15 ng/ml şi/sau a IGFBP3 cu mai puţin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

***) este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutaţiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea şi păstrarea probelor de ADN înainte de iniţierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.**

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu Mecasermin (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice*) (greutate, înălţime, talie în poziţie şezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)*)
    - **standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România** - anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)
b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);
c. aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959
d. dozare IGF I*) (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidenţă)
e. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)**).
f. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcţiei tiroidiene*)

g. fund de ochi*)
h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă**)
i. opţional DXA - întregul corp**)
j. opţional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar**)
k. opţional, în cazuri selecţionate, şi în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labila (ALS), GHBP (proteina de legare GH).
l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice**)

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)

- Terapia cu Mecasermin trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creşterii la copii.
- Contraindicaţiile iniţierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanţa activă şi prezenţa sau suspiciunea de neoplazii active.
- Iniţierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potenţial de hipoglicemie.
- Doza de iniţiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menţine cel puţin o săptămână şi se va creşte treptat, doar în lipsa reacţiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menţinere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creştere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineaţa şi seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susţinut şi intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.
- Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3 - 4 luni şi vor include
  - evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdaliene,
  - consiliere dietetică.
  - evaluarea aderenţei la tratament (prezentarea flacoanelor goale)
  - monitorizarea apariţiei celor mai frecvente reacţii adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetaţii adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacţii alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.
- Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.
- Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianţă), examen cardiologic cu ecografie cardiacă şi radiografie de mână pentru vârstă osoasă.
- Opţional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) şi audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă şi polisomnografie şi pulsoximetrie.

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

- Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experienţă în terapia de promovare a creşterii la copil (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj) numit evaluator.
- Criterii de apreciere a eficienţei terapiei: în cursul primului an de tratament creşterea velocităţii de creştere cu cel puţin 30% faţă de velocitatea de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creştere
- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere
- Rezultatul reevaluării poate fi:
    - ajustarea dozei zilnice,
    - oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:
    - Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau
    - Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau
    - Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
    - Complianţă inadecvată sau
    - Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi şi pediatri. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

I. Indicaţie:
Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat

Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.

Aceasta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:

- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

a. Boala Cushing activă este documentată prin:
- Pacient cu cel puţin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate
- lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 µg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2mg x2 zile
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m.-nesupresat
- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atasat, eventual imunohistochimia pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

b. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):
- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;

- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic şi EKG;
- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

III. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se adminstrează 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 apariţia unei toxicităţi inacceptabile;

- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, in administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile

V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic.
- La pacienții tratați cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienții tratați cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.
- Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3-6 luni de tratament, prin:

- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VI. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:

- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii;
- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.”

DCI: CINACALCET HIDROCLORID

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 93, cod (H003N): DCI CINACALCET HIDROCLORID

Indicaţii

Cinacalcet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată ≥ 8.4 mg/dL;
4. aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ţinta tratamentului

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

Doze

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia hipocalcemiei:

- 30 mg/zi → 30 mg x 2/zi → 90 mg/zi → 60 mg x 2/zi → 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

   a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
   b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza de cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg^2/dL^2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;
b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;
c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).
2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.
3. iPTH sub 150 pg/mL.
4. Neresponsivitate la cinacalcet:
    a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
    b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;
2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;
3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;
4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

DCI: CETRORELIXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 94, cod (H004E): DCI CETRORELIXUM

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:
   - Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
   - Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
   - Deficienţe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului;
2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării);
3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm);
4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului;
5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm);
6. Administrare hCG 10000 UI în ziua 10 a ciclului

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

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:
    1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire),

obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne;
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.
4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului;
c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament.

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatită B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanşarea ovulaţiei
- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

_____

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

<u>Se urmăreşte ecografic:</u>

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei);
b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni.

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv;
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l).

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă);
- Temperatura bazală.

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**;

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH;
- amânarea administrării de hCG (coasting);
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală);
- se poate face reducţie foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- disconfort abdominal;
- creştere în greutate;
- distensie abdominală uşoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma medie:

- greaţă, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascită moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină şi heparină;
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteză, toracocenteză;

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de măturare foliculară):

- Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm
- Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără;
- masa corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi
- Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidităţi: Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie şi/sau afecţiuni asociate: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.
2. Determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)
3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România.
4. Imagistica - ideal rezonanţă magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanţă de contrast.
5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.

Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

1. înlăturarea tumorii,
2. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelurilor IGF-1,

3. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecţie pentru:

- microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsura necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).

Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică:

a) Agoniştii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi. Indicaţii:

- când pacientul preferă medicaţia orală
- la pacienţi cu niveluri mult crescute ale prolactinei şi/sau niveluri GH modest crescute şi IGF-1 <2,5 x LSN (limita superioară a normalului).
- ca terapie adiţională la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinaţie analog de somatostatin şi Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală
- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizaţi ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul şi Lanreotidul par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generaţia a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente şi mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafaţă ai hormonului de creştere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale şi/sau radioterapeutice şi la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentraţiei de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin şi/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice, cefalee şi artralgii. Precautii si atentionari: dimensiunile tumorii pot creşte rar (< 2% din pacienţi), posibil ca fenomen de rebound dupa oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degraba, datorită absenţei tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenţionale.

Eficacitatea şi efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare,

creşterea riscului de apariţie a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficienţa hipofizară este cea mai frecventa complicaţie si se amplifică odată cu trecera timpului, ajungând la rate de 25-50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10-15 ani de la intervenţie.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicaţii:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practicată și in 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 insuficienţă cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin pana la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.
- Postoperator, în cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se va opta pentru
  - administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau
  - reintervenţia chirurgicală sau
  - radioterapie .
- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicala are puține șanse de reușite (de exemplu tumorile hipofizare mari**,** fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I – vezi figura 1)

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categorii de pacienţi eligibili

Pacientul prezintă acromegalie** în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

A. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienţii care au contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie sau selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie.

D. La pacienţii sub 18 ani indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.

---

* Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).

**Aceasta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 250 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză _ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c. IGF1. Cel puţin două valori crescute, **în prezenţa tabloului clinic sugestiv**, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puţin 12 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanţă de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu **mai vechi de 6 luni**) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicaţii:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicaţiile cardiovasculare**
- **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea şi tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiană

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creşte la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţii de GH bazal sub 1 ng/l şi cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

PASIREOTID (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienţii la care nivelurile hormonului de creştere (GH) şi/sau factorului de creştere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacţiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. MONITORIZAREA PACIENTILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH in OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcţie de volumul tumoral şi extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariţia manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG şi analize curente;
- ecocardiografie la cei trataţi cu Cabergolină cel puţin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiati si 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) ≤1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
- IGF1=1-1,3 X LSN pentru vârstă şi sex

B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de GH bazal înainte de tratament
- IGF1 >1,3 x LSN, dar redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% faţă de GH bazal înregistrat înainte de tratament
- IGF1 >1,3 x LSN, care nu s-a redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacientilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **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

- Pacienţii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condiţiile în care creşterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceştia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) in cazul în care se încadrează în categoria de insuficienţă terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienţii pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog

de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicaţii operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generaţia I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- **Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare**

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANŢI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi/neoperaţi dar cu contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală, iradiaţi sau neiradiaţi, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol).
2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF1. Concentraţia serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate in Algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale (1-1,3 X LSN) pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiati si 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Dacă nu se obţine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină şi Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate in Algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacientilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **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

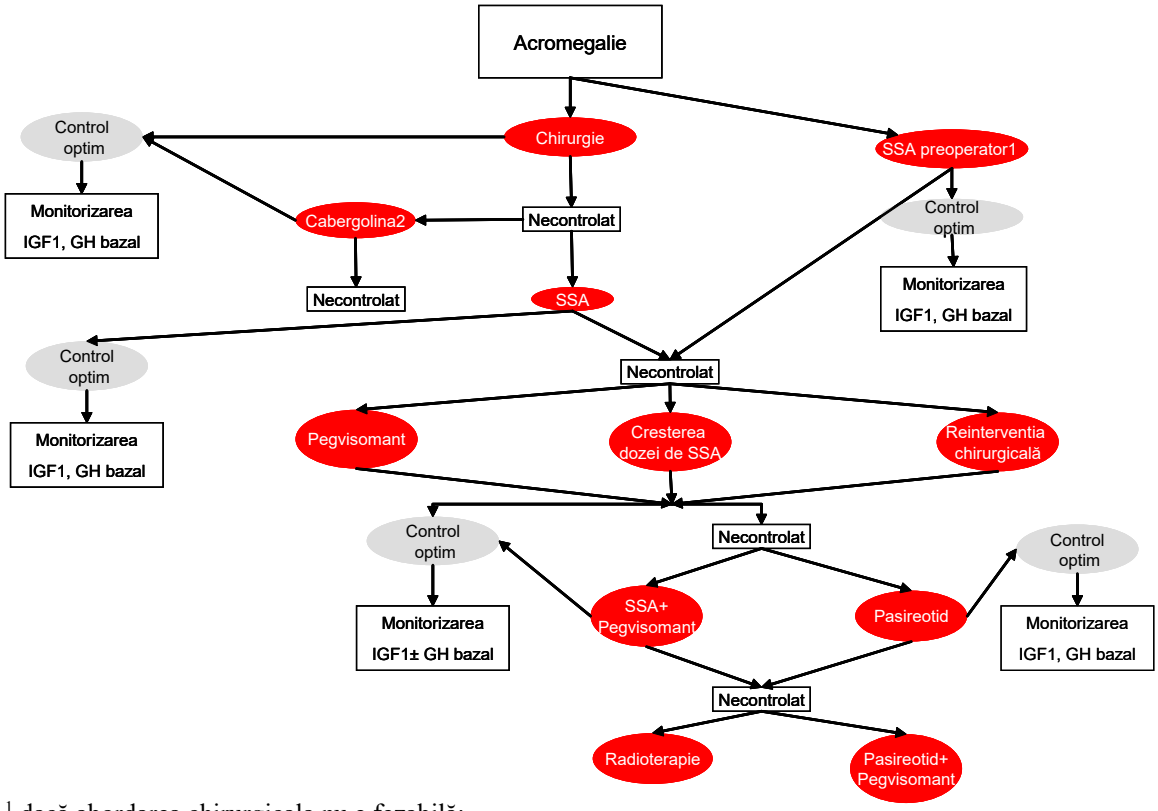
- Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice
- Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale;
- Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. ALGORITM TERAPEUTIC

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.



[1] dacă abordarea chirurgicala nu e fezabilă;

[2] postoperator, la pacienţi cu niveluri de GH moderate crescute şi IGF1 <2,5 X LSN;

Control optim: valori normale ale GH bazal si IGF1; (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA – vezi recomandari la criterii de excludere)

Necontrolat: orice altă situaţie in afară de control optim;

SSA: analog de somatostatină de generația I, octreotid sau lanreotid.

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienţii cu contraindicaţii operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienţii cu creşteri moderate ale IGF1 (<2,5 x LSN) şi semne şi simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonişti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament iniţial adjuvant.

La pacienţii cu boală moderat severă şi niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolină după 3 luni se recomandă iniţierea tratamentului medicamentos cu analogi de

somatostatin. Se recomandă iniţierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacientii care indeplinesc criteriile de raspuns partial):
  - Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,
  - Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;
- administrarea Pegvisomant in monoterapie;
- evaluarea reintervenţiei chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani la pacienții iradiați, 5 ani la cei neiradiați. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienţei şi siguranţei tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- tratament combinat: analogi de somatostatină de generatia I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maxima de 30 mg/zi);
- terapie cu analogul de somatostatin de generaţia a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcţie de profilul clinic şi paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obţinut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic şi paraclinic), se va recomanda creşterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua in considerare una dintre variantele de mai jos:

- Radioterapie
- Tratament combinat: Pegvisomant si Pasireotide.

Pentru pacienţii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacientii iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde

toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim, dar cu istoric şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicaţia cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

XII. PRESCRIPTORI: Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală.", in dozele si pe perioada recomandata in aceasta.”

DCI TERIPARATIDUM

I.Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi iniţiat şi menţinut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situații:

1. Pacienții cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificarii actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică - (vezi si 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 putin 12 luni de la initierea unui tratament antiresorbtiv antiosteoporotic
   - fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzeazã 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 distala a radiusului poate fi luata in calcul in cazuri selectate, cand evaluarea densitometrica a regiunilor menționate nu este posibila sau este alterata major)
   - probabilitate **foarte mare** de fracturã in urma evaluarii prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fracturã accesat pe
     - https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

   Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat in anexa 1.

2. Pacienți**i cu risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condiţiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv.

   2.1. Riscul crescut de fractură se definește conform stratificarii actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică (vezi si Protocol terapeutic corespunzător – Osteoporoza) la pacienții care au oricare din următoarele:
   - – fractură de fragilitate in antecedente
   - – scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
   - – scor T intre -1 și -2,5 DS și probabilitate **mare** de fractura prin calcularea FRAX-ului(vezi anexa 1)

   2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiresorbtiv 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 acelaşi aparat, la interval de un an.

3. Pacienţi**i cu risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacţiilor adverse. Pentru definiția riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

Anexa 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂBAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX **(riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)**
50-54	**5,8**	**7**
55-60	**7,1**	**8,5**
60-64	**8,7**	**10,5**
65-69	**10**	**12**
70-74	**12**	**14,4**
75-79	**13**	**15,6**
80-84	**14**	**16,8**
peste 85	**12**	**14,4**

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienţi trataţi cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viaţă.

2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
- apariţia unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la iniţierea tratamentului;
- pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA* (la acelaşi aparat, în acelaşi loc) măsurat la minim 12 luni de la iniţierea terapiei.

3. Pacienţi non-complianţi la tratament cu Teriparatidum (discontinuităţi ale terapiei nejustificate medical)

4. Pacienţi cu contraindicaţii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
- copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulţi tineri cu cartilaje epifizare deschise;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- sarcina şi alăptarea;
- hipercalcemie preexistentă;

- hiperparatiroidismul;
- insuficienţă renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul şi boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creşteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienţii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori :

Intierea si continuarea tratamentului se efectueaza de catre medicii cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru iniţierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populaţiei privind boala, importanţa terapiei, costurilor şi necesităţii complianţei etc.
- Trebuie minimizaţi factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicaţie psihotropă, malnutriţie, deshidratare, incontinenţă urinară cu micţiuni imperioase, covoraşe şi încălţări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinţei, obstacole pe căile de deplasare în locuinţă, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

5. Documente/investigaţii obligatorii la INIŢIEREA tratamentului:
    1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
    2. DXA coloană şi/sau DXA şold. În condiţiile imposibilităţii măsurării BMD la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius);
    3. Imagistica – pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
    4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
    5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
    6. Examene de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă şi excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcţie de metoda laborator):
        - fosfatază alcalină;
        - calcemie;
        - PTH;
        - 25OH vitamina D;
        - TSH, fT4;
        - osteocalcina şi cross-laps.

6. Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:
    1. Raport complet, care să conţină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieţii;
    2. Evaluare morfometrică (prin aceeaşi metodă ca şi prima dată);
    3. DXA coloană şi/sau DXA şold sau antebraţ (33% radius);
    4. Evaluare biochimică:

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

NOTA:

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică şi biochimică la 3, 6, 9 luni în funcţie de caz, cu supravegherea toleranţei terapiei şi asigurarea complianţei, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianţei la tratament.
- Medicul curant are obligaţia de a întrerupe tratamentul la pacienţi dacă:
  - identifică criterii de excludere;
  - au dezvoltat reacţie adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
  - în caz de necomplianţă a tratamentului.”

DCI PARATHYROID HORMONE

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE

Definiţie. Insuficienţa paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situaţie patologică determinată de hipofuncţia 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). 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 chirugicală a glandelor paratiroide în cursul unei operaţii 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. In schimb, insuficiența paratiroidană 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 întalnită 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.

Hipomagnezemia severă sau hipermagnezemia pot să inducă un hipoparatiroidism funcțional. Un nivel seric normal al magneziului este esențial pentru secreția normală a PTHului 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 insuficienţei paratiroidiene, scăderea secreţiei de parathormon diminuă absorbţia calciului la nivelul intestinului şi reduce activitatea osteocitelor şi osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.

Consecinţele sunt reducerea concentraţiei calciului din sânge şi creşterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creşterea excitabilităţii neuro-musculare, senzitive, vegetative şi a sistemului nervos central. Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulaţie datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere şi vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR ŞI PARACLINIC

Diagnosticul pozitiv rezidă în demonstrarea hipocalcemiei cu PTH normal sau scăzut.

Evaluări recomandate:

1. **Parametrii metabolismului fosfo-calcic (obligatorii)**:
   - Calcemia totală corectată (în raport de albuminemie) sau calciul ionic măsurat direct sunt scăzute la mai multe determinări;
   - Fosfatemia* este crescută sau la limita superioară a normalului;
   - Fosfataza alcalină este normală (în lipsa unor afecțiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creștere);
   - Calciuria şi 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) evidenţiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
   - Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuţită şi simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
   - Electroencefalograma (EEG) poate evidenţia modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;

4. **Testele genetice** pot fi utile 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 precauţii care trebuie luate în cursul operaţiilor pe tiroidă şi paratiroide.

Tratamentul igieno-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 $55mg^2 /dl^2$

Tratamentul de urgență, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecţie intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi 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 şi un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.

Tratamentul de fond se face prin administrarea vitaminei D activată şi a preparatelor de calciu. Acest tratament are ca obiectiv menţinerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie şi a complicaţiilor determinate de hipocalcemie.

Vitamina D se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficienţa paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5-4 µg/zi sau Calcitriol în doză de 0,25-2 µg/zi.

Calciul necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentație. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800-2000 mg/zi, adminstrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbție a calciului este limitată la 500 mg per adminstrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creşterea acidităţii gastrice, ce favorizează ionizarea și absorbția calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretorii gastrice.

Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34)) nu se recomandă de rutină.

I. 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 si analogi activi de vitamina D in doze maximale cel puțin 6 luni) și calcemie sub 8 mg/dl (2.0mmol/l) sau semne și simptome de hipocalcemie și calcemie serică corectată < 8,2 mg/dl (2.05mmol/l).
   b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maximale cu persistența a minim 2 din următoarele criterii:
      - hipercalciurie >300 mg/24h sau >4mg/kgc/24h
      - hiperfosfatemie >6 mg/dl
      - produs calciu x fosfor serice >55mg^2/dl^2
      - nefrolitiază
      - nefrocalcinoză
      - boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară <60 ml/min (calculata prin formula CKD EPI sau MDRD)

3. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)
   - dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului 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) evidenţiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
   - Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului Q-T, iar unda T este amplă, ascuţită şi simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
   - Electroencefalograma (EEG) poate evidenţia modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;
   - Testele genetice pot fi utile 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 7,5mg/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* - in tabelul nr. 1 sunt prezentate recomandări de ajustare a dozei de ADNr, 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 (ADNr), vitamina D activă și de supliment de calciu

Valoarea calcemiei înainte de administrare	**A se ajusta primul** **Hormonul paratiroidian (ADNr)**	**A se ajusta al doilea** **Formele de vitamina D activă**	**A se ajusta al treilea** **Suplimentul de calciu**
Peste limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu PTH (ADNr) 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) **și sub** limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	Nu se efectuează nici o modificare sau se reduce doza dacă administrarea de vitamina D activă a fost întreruptă deja înainte de această etapă a stabilirii treptate a dozei
Mai mic sau egal cu 9 mg/dl (2,25 mmol/l) **și peste 8** mg/dl (2 mmol/l)	Nici o modificare	Nici o modificare	Nici o modificare
Sub 8 mg/dl (2 mmol/l)	A se lua în considerare 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 (ADNr) au fost hipercalcemia, persistența hipocalcemiei și manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie și hipercalciurie. 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 (ADNr), calciu și/sau vitamina D activă.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu hormon paratiroidian (ADNr) vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)
   a. Evaluari la 2-5 zile la ajustări ale dozelor de tratament pînă la stabilizarea calcemiei in 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/24h, creatinină, rată de filtrare glomerulară
      - documentare niveluri adecvate vitamina D – dozare 25 OH vitamina D cu valori >20ng/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 55mg^2 /dl^2

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:
   - simptomatologie necontrolată
   - valori ale calcemiei <8 mg/dl (2mmol/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^2 /dl^2

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
- Complianță 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

Iniţierea 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.

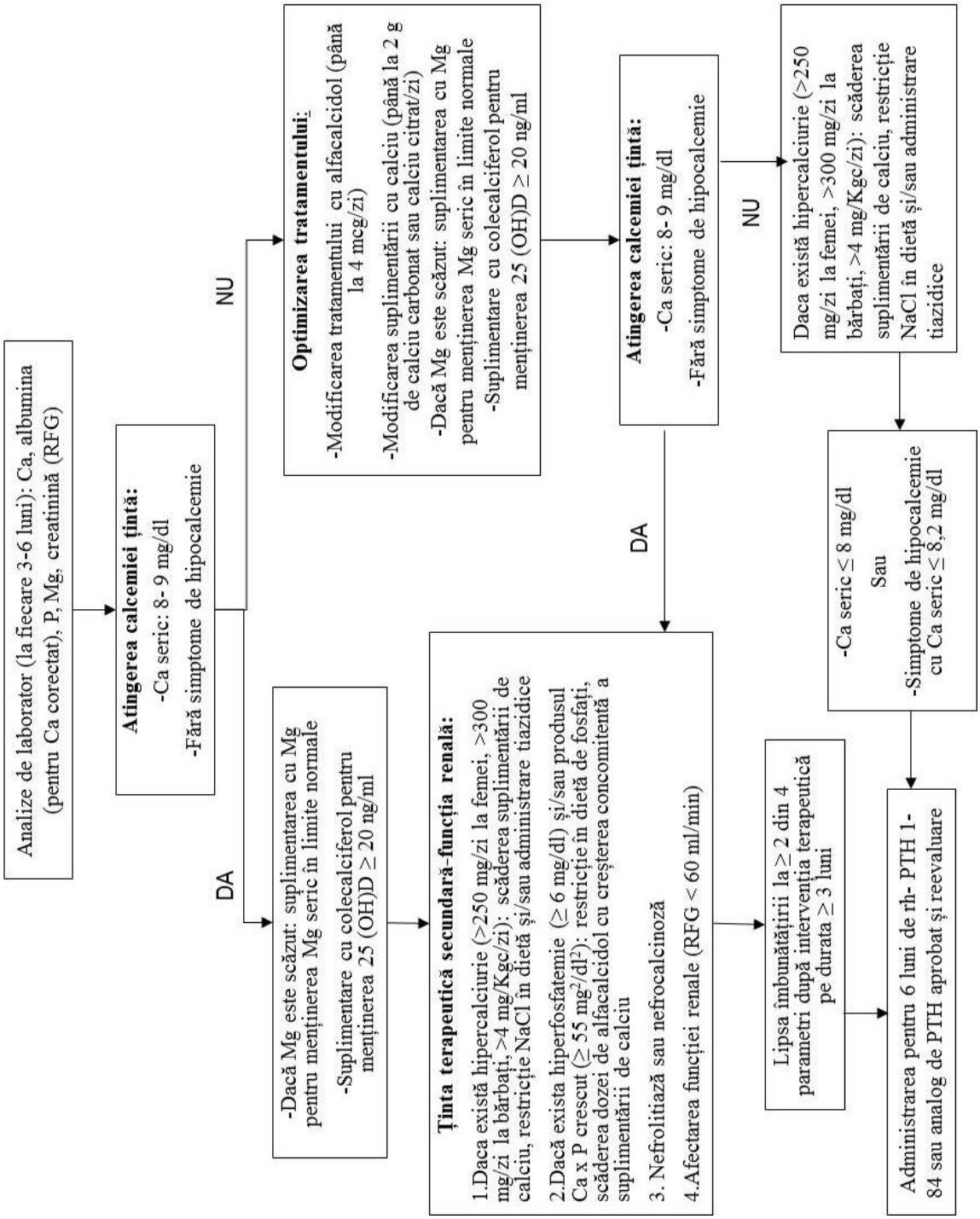
Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog și se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

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 lezională	Posttiroidectomie	- extirparea paratiroidelor - necroza ischemică a paratiroidelor
	Postiradiere	-după radioiodoterapie (foarte rar)
	Afectarea secundară a paratiroidelor prin infiltrarea lor cu metale grele	- sarcoidoză - boala Wilson
	Infiltrarea metastatică	- poate fi întâlnită în diverse tumori maligne, dar este foarte rară
	Autoimună	- anticorpii antiparatiroidieni pot fi crescuți - se poate asocia cu alte boli autoimune în poliendocrinopatia autoimună de tip I sau poate fi izolată
	Neonatală (genetică)	- agenezie paratiroidiană izolată - sindromul di George (când se asociază cu aplazie timică) - alte cauze genetice care afectează sinteza PTH
	Idiopatică	- rară, când nu se găsește altă cauză
Insuficiența paratiroidiană funcțională (tranzitorie)	La nou-născut	- indusă de hipercalcemia maternă
	Hipomagnezemia severă	- în anumite afecțiuni cronice ca alcoolism, malnutriție, malabsorbție, diaree, diabet - indusă de unele medicamente: diuretice, aminoglicozide, amfotericina B, ciclosporina - în unele afecțiuni renale însoțite de pierdere urinară de magneziu
	Hipermagnezemia	- după perfuzii cu magneziu - la pacienți cu insuficiență renală care primesc suplimente cu magneziu, antiacide sau laxative care conțin magneziu
	Postchirurgical	- posttiroidectomie - postparatiroidectomie pentru un hiperparatiroidism primar
Rezistență la acțiunea PTH	Pseudohipoparatiroidism	- este o afecțiune genetică în care este afectat receptorul pentru PTH

”

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaşte următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine 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 differentiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame / carcinoame scuamoase) G1-G3

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

Grad	Indexul mitotic (10 HPF*))	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puţin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.
Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm^2), cel puţin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze şi se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm^2).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia ţintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucţia prin radiofrecvenţă, rezecţia chirurgicală), precum şi terapiile biologice: inhibitorii de mTOR şi inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată.

Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid şi în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID şi Lanreotid autogel, studiul Clarinet şi Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie, care au progresat, şi în tumorile neuroendocrine pancreatice şi

intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt şi cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatinici.
Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatinici).
Pentru stabilirea agresivităţii tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.
În cazuri selecţionate sunt necesare coloraţii specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiţionale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen şi pelvis, RMN abdomen şi pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu techneţiu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenţia o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.
Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferenţiate, anaplazice şi a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide şi pancreatice şi este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienţii cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.
Pentru tumorile carcinoide de intestin subţire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei şi a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid şi cu crizele carcinoide.
Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/ manifestari legate de sindromul funcțional specific (gastrinom,vipom, somatostatinom, insulinom, etc)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileşte pe baza următoarelor criterii:
1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc **şi** indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE şi permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecţionate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice şi NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare şi/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A şi/sau serotonină şi/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificaţie clinică susţin diagnosticul de TNE funcţională.
De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susţin diagnosticul în cazurile respective.
Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagonişti de receptori H2; insuficienţă renală; HTA; insuficienţă cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnosticheazǎ prin teste specifice care evidenţiazǎ hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).
Metode terapeutice:
1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducţională în boala avansată/metastatică;
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);
3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 şi G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcţionale sau nefuncţionale.
   TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanţ imagistic de urmărire, se constată creşterea tumorii, apariţia recidivei locoregionale sau a metastazelor.
   Nu există încă nici o indicaţie de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).
4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/-oxaliplatin/irinotecan, etc)
5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale;
6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-Octreotat;
7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

PROTOCOL DE TRATAMENT

I. Principii

1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii dacă se poate face.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate, anaplazice, dar şi pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.
   Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni şi progresia tumorală.
   Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 şi G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creştere a supravieţuirii fără progresie la pacienţii cu NET pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creştere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienţii incluşi în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are şi efect antitumoral.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A+/- sinaptofizină, +/- NSE+/- marker specific pentru TNE pancreatice functionale şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncţionale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 şi un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng şi rect), la pacienţii adulţi cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom

carcinoid şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezenţa receptorilor de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi imunohistochimia specifică) vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstraţi în masa tumorală.

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice

a. **1+2 sau 1+3 sau 1+6**
b. **4**
c. **5**

III. Criterii de urmărire terapeutică

a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom 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 concentraţiilor plasmatice ale markerilor hormonali
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menţinerea aceleiaşi doze. În caz contrar se recomandă creşterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creşterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienţilor cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcţionale gastro-entero-pancreactice (RCP Octreotid LAR) doza iniţială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluţie injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza iniţială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.
Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţă.

Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.
În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicala, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică şi schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)
Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului
Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii, din momentul în care acesta va deveni funcţional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei-șase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidenţiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absenţa simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor
- lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi şi/sau oncologi şi/sau gastroenterologi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Tratamentul cu hormon de creştere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securităţii terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicaţiilor din acest protocol.

COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII
Promovarea pe termen scurt şi lung a unei creşteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creştere (GH), sindrom Turner, mutaţii SHOX, copii născuţi mici pentru vârsta gestaţională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ, atingerea înălţimii finale a populaţiei de referinţă, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menţionate.

Substituţia GH după închiderea cartilajelor de creştere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziţie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH
I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (GH), prin integrarea criteriilor auxologice cu investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):
Criteriul auxologic
Talie < -2,5 DS faţă de media pentru vârstă sau sex
sau
Talie între -2 şi -2,5 DS şi accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit
sau
Talie între -2 şi -2,5 DS şi talie mai mică cu 1,6 DS sub talia ţintă genetic
Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere faţă de vârsta cronologică

Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreţiei GH (anexa 1) sau 1 test negativ şi o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.
Primingul este obligatoriu la fete > 13 ani şi la băieţi > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică > 10 ani şi băieţi > 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puţin de 2 DS sub media populaţiei de referinţă (în limite normale).

_____
*) EXCEPŢII/SITUAŢII PARTICULARE:
Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creştere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

la această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului şi/sau neurochirurgului.

Pacienţii cu deficit de GH dobândit postoperator şi/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă şi sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuţii**), sugarii şi copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente şi/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) şi/sau coexistenţa a cel puţin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreţiei.

_____
**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie şi de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 şi are aceeaşi indicaţie de principiu dacă îndeplineşte concomitent toate următoarele condiţii:
au statură mai mică sau egală -3 DS faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex;
statură mai mică de 2 DS faţă de talia medie parentală exprimată în DS;
au VO normală sau întârziată faţă de vârsta cronologică;
au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
fără istoric de boli cronice, cu status nutriţional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă şi sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creşterii

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată fetelor cu sindrom Turner şi copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleţie completă sau mutaţii).

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:
Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
Se recomandă iniţierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creşterii (talie sub -1,8 DS faţă de media populaţiei normale) şi părinţii/aparţinătorii sunt informaţi în legătură cu riscurile şi beneficiile acestei terapii;
Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleţia unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca şi insuficienţă ovariană primară;
La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenţei cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidenţiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezenţa la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauţie şi consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicaţie se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp) cu condiţia să îndeplinească toate condiţiile de mai jos:
talie < -2 DS;
criteriile de velocitate descrise la 1.1;
status nutriţional optim;
anomaliile metabolice minimizate;
terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:
Asigurarea unui aport caloric adecvat şi a unui aport proteic optim;

Corectarea anemiei;
Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);
Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori faţă de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 şi PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);
Administrare de derivaţi de vitamina D.

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG) este indicată şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:
Au greutatea la naştere sub 2 DS sau/şi lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale (anexa 2);
Au la 4 ani o statură < -2,5 DS;
Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;
Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA şi are aceeaşi indicaţie de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - anexa 3 - după efectuarea diagnosticului diferenţial).

Consideraţii de terapie:
Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;
Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuţi în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate şi cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
Se recomandă temporizarea iniţierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicaţie se codifică 261.

Consideraţii tehnice
Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România - anexa 4 (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naştere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - anexa 2 (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internaţional acceptat (IRP IS 98/574)

Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în anexa 1

Diagnosticul şi tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

Primingul se va realiza:
la fete cu Oestrogel ½ regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi
la băieţi cu testim/androgel ½ doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile
atât la fete cât şi la băieţi ß-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH
(* evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni):
criterii antropometrice*
radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;
dozare IGF-1*;
dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**.
biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*
dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcţiei suprarenale sau gonadice*.
imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienţii de la punctul 1.1).
în funcţie de categoria de pacienţi eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ
Deficienţa staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ
Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecţiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creşterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situaţii de oprire definitivă a tratamentului") sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. Se va folosi doza minimă eficientă şi dozele se vor manipula în funcţie de încadrarea diagnostică şi de răspunsul la terapie.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Iniţierea şi monitorizarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (Bucureşti, Cluj, Tg. Mureş, Iaşi, Timişoara, Constanţa, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:
auxologici
de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcţie tiroidiană şi dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
clinic (efecte adverse)
aderenţa la tratament
Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:
În cursul primului an de tratament:
în nanismul prin deficit GH un câştig DS talie de cel puţin 0,5
în nanismele GH suficiente un câştig în DS talie de cel puţin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:
reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere.

Rezultatul reevaluării poate fi:
Ajustarea dozei zilnice
Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:
Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau
Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau
Atingerea taliei dorite sau
Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
Neîndeplinirea criteriului de eficienţă terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Prescriptori: medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE (COPILĂRIE-ADULT):

Perioada de 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 adolescentei 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 crestere 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 creşterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de crestere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistența a deficitului GH și oportunităţii iniţierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creşterii cu Somatropinum –de catre medicul care a initiat si monitorizat terapia in scopul promovarii cresterii.

Retestarea nu este necesară la:
pacienții în tranziție cu deficite hormonale hipofizare multiple (≥ 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 excepţia neurohipofizei ectopice
La acesti 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:
pacienti 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 acesti pacienți –se are in vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranzitie sau la vârsta adultă– daca dovedesc status de suficienta GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cat dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.
Atunci când sunt prezente si alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;
La pacienții cu DGH izolat idiopatic - și IGF-1 seric ≥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 si 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 in funcție de IMC): IMC <25 kg/m2-GH<11 ng/ml ;IMC 25-30 kg/m2-GH <8 ng/ml; IMC >30 kg/ m2, 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 si o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reinstituita terapia rhGH in scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, așa cum este prezentat in sectiunea 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 .Pacientii vor fi monitorizati ca tineri adulti conform sectiunii C.

C. ADULTI 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 cresterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Insă 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). In 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 international, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul si Tratamentul Adultilor cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate dupa organizarea celui de-al doilea workshop, in 13-15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost inglobate in 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 inălțimea finală
Scopul tratamentului după oprirea creșterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completa incluzand acumularea de masă osoasă și masă musculară
Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la toti adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale
Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie sa 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 pacientii cu DGHA dobândit în viața adultă:
îmbunătățire a compoziției corporale
prezervării masei scheletale
normalizarea factorilor de risc cardiovascular
menținerea statusului IGF-1
nivel optim de funcționare fizică si psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU HORMON DE CRESTERE LA ADULT (DGHA)
I.1. Categorii de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabila pentru DGHA)
Adulții cu DGH cu debut în copilarie care nu au beneficiat de initierea tratamentului substitutiv la inceputul perioadei de tranzitie;
Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo hipofizară
Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului.
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 aparea 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

IGF-1 +/- IGF BP3
Testul de toleranță la insulină (TTI)
Testul la glucagon
Testul la GHRH și arginină hidroclorid
Testul GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)
Testul la macimorelin

I.2.1 Ierarhizarea centrelor in 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)
TTI – testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare și are avantajul stimulării ACTH.
Glucagon – alternativa potrivită pentru cazurile cand TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile
GHRH+arginină hidroclorid – evaluează capacitatea secretorie maximală
GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP) - evaluează capacitatea secretorie maximală

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 deficiente 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 efectueaza testele de stimulare
Nota:2. Pacientii adulti tineri cu DGH cu debut în copilarie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă in perioada de tranzitie timpurie-conform sectiunii B- vor continua tratamentul fara 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 si testul cu glucagon, valoarea prag (cutoff) pentru GH este < de 3 µg/l
Pentru GHRH+arginina hidroclorid:
IMC <25 kg/m2, GH<11 µg/l
IMC 25-30 kg/m2, GH<8 µg/l
IMC >30 kg/ m2, GH<4 µg/l
Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8 µg/l (ng/dl)
Testele de stimulare trebuie efectuate doar în 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 internaţional 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 in 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 si specificitate în primii 5 ani dupa 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 pacientii cu iradiere craniana si la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere
Arginina hidroclorid, 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 <25kg/m2 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, secretia de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal
La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut

Nu există nici o altă alternativă superioaăa IGF-1, pentru a aprecia acțiunea GH

Tratamentul pacienților adulți cu DGHA
Scopul tratamentului de substituție cu GH este acela de a corecta anomaliile 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 barbații
Doza inițială recomandată este mentionata in sectiunea IV la schema de tratament a adultilor cu deficit de GH

Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variatii interindividuale in absorbție, în senzitivitatea la GH, și in 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 in funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămani, dupa orice modificare de doză
Dozele recomandate pentru adolescenti in perioada de tranzitie sunt intermediare intre dozele necesare pentru perioada de crestere si cele necesare pentru adulti

II.2. Interacțiunile hormonale
Terapia cu hormoni sexuali
Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată inainte de testarea GH sau inițierea terapiei de substituție cu GH
Studierea 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 pacientele 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 sa 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 activitatii 11 ß hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 ß-HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substitutie cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11 ß-HSD1
La pacienții cu insuficiență adrenală centrală, inițierea terapiei cu GH poate necesita creșterea dozei de hidrocortizon
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 in 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 eficientei
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
Compozitia corporala poate fi masurata prin antropometrie simpla (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 sa fie evaluată cel putin 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. In primul an de tratament, densitatea osoasa minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată sa 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. In cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie sa fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni dupa 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. Dupa stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienței si 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 sa ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o imbunatatire a unor markeri ca presiunea diastolica, masa totala de tesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a aparut odata cu terapia de substitutie cu GH. Pe langa măsurarea circumferinței taliei, acești markeri ai riscului cadiovascular trebuie monitorizați in fiecare an la toți pacienții. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienții adulți cu DGHA trebuie sa 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. Siguranta terapiei cu rhGH
Rezistenta la insulina
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 si poate determina o inrăutățire a toleranței la glucoză. Indivizii predispuși către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau varstnici necesita o monitorizare atenta. Daca diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie sa fie tratat similar cu oricare alt pacient cu aceasta afectiune, iar terapia de substitutie cu GH continuata.
Recurenta tumorilor pituitare/hipotalamice
Nu exista nicio dovada ca recurenta tumorilor hipotalamice sau pituitare este influentata de terapia de substitutie cu GH
Inainte ca terapia de substitutie cu GH sa fie initiata, trebuie sa fie efectuată imagistica pituitară.
Pacienții cu tumori reziduale trebuie sa 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 sa 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 impotriva cancerului crește usor 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 in populația generala trebuie sa fie implementate

III. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH
Evaluarea inițială:
evaluarea clinica:circumferința taliei, inălțime, 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 săptămani, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.
Evaluări la intervale de 6 luni :
evaluarea clinica:circumferința taliei, inălțime, greutate, TA, IMC
evaluarea efectelor adverse
criterii antropometrice (în perioada de tranziție)
dozare IGF-1
glicemia a jeun, HbA1C
hemoleucograma

Evaluari anuale (suplimentar fata 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 dupa începerea tratamentului de substituție cu GH
analiza de masă corporală

Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):
DXA
SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULTILOR CU DGH

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulți.
Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate.

Tratamentul de initiere:
Vârsta < 30 ani: 0,4-0,5 mg/zi (vezi si sectiunea B)
Vârsta 30-60 ani: 0,2-0,3 mg/zi
Vârsta > 60 ani: 0,1-0,2 mg/zi

Se recomanda 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 si pe considerentele individuale ca intoleranta la glucoza. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții in vârstă.
Durata terapiei cu GH
Daca beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar daca nu apar beneficii obiective dupa cel putin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie intreruptă.
Daca pacienții doresc intreruperea terapiei cu GH, dupa o perioada de 6 luni de pauza, reluarea terapiei trebuie luata in consideratie.
Terapia cu GH necesita o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.
Inainte ca terapia cu GH sa fie începută, clinicienii trebuie să ia in considerație monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.
Raspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Exista o variabilitate mare individuală în ceea ce privește raspunsul la GH.
Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus menționate.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreţiei de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condiţiile disponibilităţii preparatului şi a absenţei contraindicaţiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidroclorid ă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenţie la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritaţie locală, flushing, greţuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m2, maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienţi cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG şi diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă şi simptomatică după aport hidric şi sodat per os se recomandă menţinerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc	- se recomandă abord	0-15-30-45-	Risc de convulsii, comă

	individualizată în funcţie de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidraţi	60-90	hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă şi cu afectarea stării de conştientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v

*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziţie

Anexa Nr. 2

Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestaţională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72
36 + 2	1.94	2.75

36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03
37 + 6	2.24	3.05
38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34
39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71

LUNGIME NAŞTERE (cm) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0

33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3
34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9
35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5
38 + 0	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6
39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1

40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6
41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2
42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57
36 + 0	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83

37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90
37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19
39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51
42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53

LUNGIME NAŞTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2
33 + 6	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6

34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8
36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7
41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8

41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2
42 + 0	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

Anexa Nr. 3

Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă şi macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiţie
Născut mic pentru vârsta gestaţională (greutate şi/sau lungime)	< -2 DS pentru vârsta gestaţională
Falimentul creşterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni < -2 DS sau talie < -2 DS în urma taliei ţintă genetic
Macrocefalie relativă la naştere	Circumferinţa craniană la naştere > 1.5 DS deasupra greutăţii la naştere şi/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunţii anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada micii copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferenţa de lungime a membrelor > 0,5 cm sau asimetria braţelor Diferenţa de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părţi ale corpului asimetric (una neinteresând faţa)
Tulburări de hrănire şi/sau IMC scăzut	IMC < -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

Anexa Nr. 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 lună	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 lună	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 lun	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 lun	114.64	4.95	8 ani	4 lun	130.13

	i								i				i	
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 lună	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6 ani		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6 ani	1 lună	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6 ani	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6 ani	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6 ani	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 lună	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6 ani	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 lună	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6 ani	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6 ani	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6 ani	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 lună	103.86	4.50	6 ani	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6 ani	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6 ani	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04
1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51
1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 lună	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 lun	84.96	3.41	4 ani	6 lun	106.76	4.62	7 ani	2 lun	123.91	5.39	9 ani	10 lun	138.46

	i				i				i				i	
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 lună	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 lună	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 lună	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 lună	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 lună	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 lun	146.91	7.01	13 ani	11 lun	159.81	6.20	16 ani	7 lun	163.47	5.81			

	i				i				i					
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 lună	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lună	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lună	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lună	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 lun	155.33	6.80	15 ani	5 lun	162.52	5.90							

	i				i									
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 lună	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 lună	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 lună	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 lună	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 lună	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 lună	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 lună	135.45	5.92
1 an	2	78.5	2.96	3 ani	10	103.13	4.43	6 ani	6	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.	5.94

	luni	8			luni				luni					88	
1 an	3 luni	79.63	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136.32	5.97
1 an	4 luni	80.67	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136.75	5.99
1 an	5 luni	81.71	3.16	4 ani	1 lună	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137.18	6.02
1 an	6 luni	82.76	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137.62	6.04
1 an	7 luni	83.66	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138.05	6.07
1 an	8 luni	84.57	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138.48	6.09
1 an	9 luni	85.47	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 lună	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138.92	6.11
1 an	10 luni	86.38	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139.35	6.14
1 an	11 luni	87.28	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139.78	6.16
2 ani		88.19	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140.22	6.19
2 ani	1 lună	88.93	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 lună	140.64	6.22
2 ani	2 luni	89.68	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141.07	6.25
2 ani	3 luni	90.42	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141.50	6.28
2 ani	4 luni	91.16	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141.93	6.31
2 ani	5 luni	91.90	3.81	5 ani	1 lună	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142.35	6.34
2 ani	6 luni	92.65	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142.78	6.37
2 ani	7 luni	93.39	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143.21	6.40
Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)				
10 ani	8 luni	143.64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144.06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 lună	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144.49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				
10 ani	11 luni	144.92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145.35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 lună	145.84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11	2	146.	6.65	13	10	164.24	8.27	16	6	175.57	6.85				

ani	luni	33		ani	luni			ani	luni						
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 5.

Teste de stimulare a secreţiei de GH

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidroclorid - GHRH	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, vărsături, crampe abdominale
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcţie de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic -se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidraţi	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă şi cu afectarea stării de conştientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
Macimorelin	0.5 mg/kgcorp	Soluția orală se administrează în 30 de minute	30-45-60-90	Poate cauza disgeuzie. Se recomanda efectuarea EKG si întreruperea medicației ce poate determina prelungirea QT.

”

DCI SOMATROPINUM

I.Definiţia afecţiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecţiune genetică rară caracterizată prin hipotonie şi tulburări de alimentaţie neonatale, ulterior cu hiperfagie şi obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, şi tulburări cognitive şi de comportament.

În 65 – 70% din cazuri, cauza e deleţia parţială a regiunii 15q11.2-q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25 – 30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocaţii la nivelul cromozomului 15. Repartiţia pe sexe este 1:1. Incidenţă – 1:25.000 nou-născuţi vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătăţirea creşterii lineare în copilărie, atingerea taliei ţinte finale şi îmbunătăţirea compoziţiei corporale. Dacă se iniţiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depăşesc riscurile.

II. Diagnostic

Diagnosticul sindromului Prader-Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH şi respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvenţial.

Pe baza anamnezei şi examenului clinic se stabileşte indicaţia de testare genetică; semnele şi simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalaţi, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de iniţierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

Specialitate	Măsuri specifice
Endocrinologie	Auxologie – înălţime, greutate, indice de masă corporală, circumferinţă abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă – pentru pacienţii pediatrici Funcţie tiroidiană – TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal – indicaţie de evaluare individualizată, în funcţie de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH şi cortizolului Ax GH-IGF1 – determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienţii adulţi), la copii ele NU sunt considerate esenţiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta ≥ 6 ani – evaluare metabolică – hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranţă la glucoză pentru pacienţii la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans) Evaluare risc cardio-vascular – colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol Evaluare steatoza hepatică – GOT, GPT, ecografie abdominală ± Evaluare compoziţie corporală – DXA sau bioimpedanţă

Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutriţională (pediatru/ endocrinolog/ diabetolog/ dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziţie dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie şi psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie – la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respiraţie în somn, sforăit, vegetaţii adenoide Recomandări posibile – amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu – monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală – evaluare risc scolioză

Vârsta de iniţiere – minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezităţii; în cazuri individualizate se poate iniţia încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

Contraindicaţii de iniţiere terapie – obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicaţii: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienţii acestuia, sarcina.

IV. Tratament – doze, mod de administrare

Pacienţi de vârstă pediatrică – terapia se iniţiază cu doze de 0,5 mg/m^2, cu ajustarea dozelor la 3 – 6 luni în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m^2.

În perioada de tranziţie – 0,1 – 0,2 mg/zi, în funcţie de prezenţa edemelor, tratament şi sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depăşirea nivelului superior al intervalului de referinţă pentru laboratorul folosit.

Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

Această indicaţie se codifica la prescriere 858

V. Monitorizare

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătăţirea compoziţiei corporale, creşterea calităţii vieţii, raportate la apariţia/agravarea comorbidităţilor şi/sau apariţia efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 – 6 luni monitorizare auxologică – greutate, înălţime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertăţii atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică şi la vârsta medie pubertară.
- La 6 – 12 luni evaluare compoziţie corporală – circumferinţă abdominală şi/sau pliuri cutanate şi/sau DXA sau bioimpedanţă – pentru determinarea procentuală a grăsimii şi a masei musculare corporale

- La 6 – 24 luni, în mod individualizat – determinarea vârstei osoase
- Repetare polisomnografie:
    - în primele 3 – 6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani şi cu apnee uşoară/absenţa apneei
    - în primele 4 – 6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată
- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne şi simptome de apnee obstructivă şi/sau infecţie respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei – la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcţiei tiroidiene (TSH, free T4)
- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal **la 6 luni sau** în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stress – dozare cortizol bazal ±ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie şi/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică – dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent – inclusiv cu nutriţionist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criterii de întrerupere a terapiei:
- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariţia crizelor comiţiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicaţiile iniţierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:
- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicaţii ortopedice cu excepţia epifiziolizei
- Apariţia rezistenţei la insulină

VI. Consideraţii ale terapiei în perioada de tranziţie – după vârsta osoasă de 14 ani la fete şi 16 ani la băieţi se opreşte tratamentul şi după 3 – 6 luni de pauză se identifică pacienţii cu deficit de GH prin test la insulină.
GH sub 5 ng/ml în testare defineşte deficitul de GH şi permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1 – 0,2 mg/zi.

VII. Prescriptori
Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil şi diagnosticul molecular (Bucureşti, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Cluj-Napoca, Constanţa).

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

A. Indicatii: boli neurologice degenerative/inflamator-imune

I. Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie

1. **Criterii de includere in tratament:**

- pacienti cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) – ratament de consolidare a remisiunii
- pacienti cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi – tratament de consolidare a remisiunii
- pacienţi cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
- pacienti cu afecţiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen

2. **Tratament:**

- Doza: 1 – 2 g/kg corp/cură
- Durata curei: 2 – 5 zile
- Repetiţia curelor la 4 – 6 săptămâni

II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică

1. **Criterii de includere in tratament:**

- pacienti cu poliradiculonevrita acuta Guillain Barre
- pacienti 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 unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare- boli neurologice degenerative/inflamator-imune.

B: Indicatii: Imunodeficiențele primare

I. Criterii de includere

Pacient 0-18 ani si adulti, 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 micii copilării***

2. Imunodeficiențe combinate severe
3. Imunodeficiențe combinate
4. Imunodeficiențe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge, **sindrom Kabuki cu imunodeficienta**)
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 **inainte de vaccinare** și la 2 luni dupa o doză de vaccin anti-pneumococic **polizaharidic**, la ambele fiind necesară evidențierea de titruri neprotective **(titrul protectiv este definit printr-o valoare de ≥1.3 mcg/ml sau prin cresterea titrului global de anticorpi IgG anti-pneumococici de cel putin doua ori postvaccinare; se interpreteaza in 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. Precautii. Atentionari

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

Se va folosi premedicație (ibuprofen, paracetamol, anithistaminice 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 deficitele pure de anticorpi și minim 800 mg/dl pentru deficitele combinate 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 maduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).

VIII. Prescriptori: medicii din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficienta primara.”

DCI COLISTIMETAT DE SODIU

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecţiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienţii cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puţin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT :

A. Criterii de includere:

- infecție respiratorie cu Pseudomonas aeruginosa la un pacient cu fibroza chistica.
- vârsta peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenta efectelor adverse importante sau alergie la medicament

III. TRATAMENT

Doze

- Adulţi și copii cu vârsta de cel puţin 6 ani : 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cat mai apropiat de 12 ore.

Notă : Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător

Inițierea terapiei se face astfel:

- în infecția acută/exacerbare sau primoinfecție cu Pseudomonas aeruginosa , în asociere cu antibioterapie orală, se administreaza timp de 6 luni consecutive
- în infecția cronică se administrează 6 luni consecutive, dupa care se face control bacteriologic obligatoriu, în functie 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 apartine medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate

- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului si familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt urmate şi alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:
    - Mucolitice inhalatorii
    - Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie
    - Fizioterapie toracică
    - Alte medicamente cu administrare inhalatorie
    - Colistimetat de sodiu

Durata tratamentului: în primoinfecție/infectie acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infectia cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei inca 3 luni daca nu s-a obtinut cultura negativa si starea clinica o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obţine beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- se recomandă precauție în administrarea la pacientii cu patologie renala, cu tulburari 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 nefrotoxic 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 norfloxacina 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. Daca este cazul, se recomanda 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. CONTRAINDICAŢII

Alergie/hipersensibilizare la substanța activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienţi.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/ CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienței terapeutice se face la sfîrșitul celor 6 luni de la inițierea medicaţiei , 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 alta medicatie antibiotică inhalatorie . Tratamentul se administrează pe o perioada de 6-9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile , iar în 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 intoleranţei, alergiilor, ineficienței sau a apariției reacţiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicația în cazul sarcinii si alaptarii, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului și a părintilor de a întrerupe tratamentul

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se iniţiază 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 şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.”

DCI: RIBAVIRINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 101, cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	**Ribavirinum**
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	800 - 1200 mg în două doze
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	400 - 800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)

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 cortisol 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 arteriala, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Hipersecreția de cortisol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreție ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortisol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

II. Criterii de includere și excludere

1. Categorii de pacienți eligibili

a) Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate

și

b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel putin doua teste pozitive din urmatoarele trei:
   - lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 µg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2mg x2 zile
   - două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
   - 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 iniţierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

a) Valori crescute ale cortisolului liber urinar (cel puţin două măsurători)

sau

b) Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 µg/dl (50 nmol/l)

c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute

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 şi EKG
h) Evaluarea funcţiei hipofizare în cazul pacienţilor cu boala Cushing

3. Criterii de excludere

a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere
b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST >2 x LSN)
c) Boli hepatice acute sau cronice
d) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți
e) Medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacţiona şi pot cauza reacţii adverse cu potenţial letal (vezi punctul V-Atentionari si precautii speciale)
f) Sarcină și alăptare
g) Prelungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată

III. Tratament

Tratamentul de primă intenție in 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 in 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 adminstra 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 α hidroxilaza, 17,20 liaza și 11-β 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 in vitro și studii in vivo la șoareci.

1. Doze iniţiere

Doza recomandată la iniţierea tratamentului în cazul adulţilor şi adolescenţilor este de 400-600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800-1200 mg/zi în două sau trei prize.

2. Ajustarea dozelor

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic.

- O creştere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7-28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic depăşesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- O doză de întreţinere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreţinere a fost între 600 mg/zi şi 800 mg/zi;

- După ce se stabileşte doza eficace de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni;
- În cazul aparitiei insuficienţei suprarenale şi în funcţie de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puţin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar şi/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;
- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se doreşte o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenţie chirurgicală).

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;
- Sarcină (efect teratogen);
- Alăptare;
- Prelungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacţiona şi pot cauza reacţii adverse cu potenţial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului)

V. Atenționări și precauții speciale (vezi și rezumatul caracteristicilor produsului)

- Monitorizarea funcţiei hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcţiei suprarenale - insuficienţa suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condiţiile unei deficienţe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenţie chirurgicală sau infecţie); şi/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții trataţi cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituţie cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienții tratați cu blocare-substituție)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepţie - femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepţie eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută -absorbţia este afectată în condiţii de aciditate gastrică scăzută.
- Potenţială interacţiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la iniţierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând creşte expunerea pacienţilor la medicamente care sunt substraturi ale P-gp.
- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinaţia poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinaţia poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienţi cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat

- Atenţionare cu privire la excipienţi – lactoză pentru pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea funcției suprarenale

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic şi/sau salivar şi/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la iniţierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic depăşesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea ţintă şi este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3-6 luni.
- Toţi pacienţii trebuie monitorizaţi şi informaţi asupra semnelor şi simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Daca acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar daca valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă şi, dacă este necesar, trebuie iniţiată substituţia cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

2. Monitorizarea funcției hepatice

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline şi bilirubinei trebuie efectuată:
  - săptămânal timp de o lună după iniţierea tratamentului
  - apoi lunar timp de 6 luni
  - săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creşteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcţionale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puţin 200 mg.

3. Monitorizarea intervalului QTc

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicaţiilor clinice.
- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creştere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi
- În cazul unei creşteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat şi nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

VIII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat de un medic in specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat si de medicul endocrinolog din teritoriu.

DCI ISAVUCONAZOLUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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 intravenoasa și orala, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

I. Indicația terapeutică

Pacienții adulti diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză in conditii particulare

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Pacienti adulti cu aspergiloza invaziva sau mucormicoza dovedita micologic si care indeplinesc minim una din conditiile 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.
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B sau Voriconazol este contraindicat.
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorita interacțiunii cu alte medicamente pe care acesti pacienti le iau.
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la esec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invaziva la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

2. Criterii de excludere

Pacienti la care datele clinice, si biologice, microbiologice, imagistice si histopatologice nu sustin forma invaziva de aspergiloza

Pacienti cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii urmatori:

- Manitol (E421)
- Acid sulfuric

Pacienţi cu sindrom de QT scurt congenital
Administrare concomitentă cu ketoconazol.
Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore).
Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acţiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină şi sunătoare sau cu inductori moderaţi ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină şi etravirină.

III. Tratament

Evaluarea preterapeutică

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinarile de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malign
- 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 tendinţă 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 si la examinarea CT in dinamica, deplasarea micetomului, care „cade" în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal in decubit anterior.
- Lavajul bronhoalveolar, puncția- biopsie cu ac fin sau toracoscopia 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 si la examenul micologic se evidenteaza 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 intravenoasa (PEV) sau oral, dozele putand fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire şi diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orala 200 mg la 8 ore, in primele 48 de ore.

Doza de întreţinere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenţie raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilităţii orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orala la cea intravenoasa este adecvată în cazul în care aceasta are indicaţii clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Cu toate acestea, experienţa clinică la pacienţii vârstnici este limitată.
- Copii și adolescenți Siguranţa şi eficacitatea Isavuconazolla copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.
- Insuficienţă renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.
- Insuficienţă hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară sau moderată (clasele ChildPugh A şi B). Isavuconazolnu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscurile.

IV. Monitorizarea răspunsului la tratament şi a toxicităţii:

Diminuarea pana la disparitia leziunilor descrise mai sus.

Monitorizarea urmatoarelor tulburari:

- Tulburări hematologice şi limfatice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice şi de nutriţie- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriţie
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolenţă; Convulsii; Sincopă; Ameţeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice şi vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilaţie atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitaţii Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale - Dispnee; Insuficienţă respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greaţă; Durere abdominală Dispepsie; Constipaţie; Distensie abdominală
- Tulburări hepatobiliare -Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită
- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamiltransferazei
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat - Erupţie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteşii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale şi ale căilor urinare-Insuficienţă renală.

V. Prescriptori

Tratamentul se initiaza de catre medicii oncologi, hematologi, infecționiști, ORL-iști, medicii specialiști din centrele acreditate pentru activitatea de transplant şi nominalizate prin ordin al ministrului sănătăţii, medici din specialitati clinice conform competentelor si poate fi continuat, pentru administrarea orala in ambulatoriu de medici din specialitatile clinice, conform competentelor sau de catre medicul de familie in baza scrisorii medicale, in dozele si pe durata indicate in aceasta.”

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 102, cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL]

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	**Peginterferonum alfa 2b**
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg-săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg-săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg-săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC).

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103, cod (J004N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcţional: renal:

Stadiul BCR	**Doza Peginterferonum alfa 2a**
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg-săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: LAMIVUDINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 104, cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)
DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)

I. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (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 (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
c) Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecţioase).
d) Pacienți cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
e) Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*sau
- Testul FIB-4
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode
* În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absenţa 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≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
d) Transaminazele serice (ALT, AST)
e) Hemograma
f) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
g) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
h) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a) Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată
b) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru optiunea 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 si experimentati

- **EPCLUSA** – 12 saptamani
- **MAVIRET** – 8 saptamani

* La pacientii experimentati cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectueaza 16 saptamani

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) **Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) **Eşec terapeutic:**

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratoruluI la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

II. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ – scor Child – Pugh A

1. Criterii de includere

a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).

b) Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
Pacienții cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase, cei care monitorizeaza și terapia antiretrovirală a pacientilor cu infecție HIV).

c) Pacienții cu coinfecţie VHC-VHB
Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

d) Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.

e) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
   - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau
   - Testul FIB-4
   - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
   - Fibromax sau
   - PBH

* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode
* În cazul în care FIB-4 este in intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare 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,imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

b) ARN-VHC (peste limita de detecţie ≥15UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
e) Hemograma
f) Albumina serică
g) Bilirubina
h) TP (INR)
i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
j) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie 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 şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
o) Genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **şi în funcţie de schema terapeutica ce urmează a fi recomandată.**

3. **Criterii de excludere/contraindicaţii**

a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh> 6 puncte
b) Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată
c) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

4. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**
   1. **Epclusa:** 1cp/zi cu sau fără alimente
      sau
   2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente

5. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

a) Pacienţii naivi
   - **EPCLUSA** – 12 saptamani
   - **MAVIRET** – 8 saptamani

* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienţii experimentaţi:

   - **EPCLUSA** – 12 saptamani
   - **MAVIRET** – 12 saptamani

* Pacientii experimentati cu genotip 3 identificat trebuie tratati cu MAVIRET 16 saptamani
* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

6. **Monitorizarea tratamentului**

În timpul tratamentului

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului :
Viremia cantitativă **(RVS-12) :** ARN VHC

Notă: Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi 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 susţinut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) **Eşec terapeutic:**

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relatii contractuale cu casele de asigurari de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A.Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

- **Epclusa** 1cp/zi,+RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

* La pacientii cu **scor Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.

** la pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectueaza **24 saptamani**

** la pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectueaza **24 saptamani**

Notă. Evaluarea pre-terapeutica, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 si 8 de la cap II.

B.Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m^2) şi cei hemodializaţi

B.1. Pacienţi cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m^2) şi cei hemodializaţi

- **Maviret** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
- **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante

B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m^2) şi cei hemodializaţi

- **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Nota. La pacientii cu afectare renala severa (inclusiv hemodializa) care necesita administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **iniţierea şi monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, şi după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situaţia o impune, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.

C. Pacienti cu transplant hepatic

- **Epclusa**:
  - 1cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3.
  - 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C).
- **Maviret** – 3 cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de 16 saptamani la pacientii experimentati, cu genotip 3

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

D. Pacienti cu transplant renal

- **Maviret 3 cp/zi, 12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de **16 saptamani** la pacientii experimentati cu genotip 3.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

E. Pacienti reinfectați 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 dupa 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 sexulale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special barbații 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)

Avand 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 reinfectării 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 si 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

- COMBINAŢII 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 (400mg + 100 mg) 12 săptămâni
17-30	200mg/50mg*- 12 săptămâni

*modalitatea de administrare a dozei va fi decisa de medicul prescriptor

- COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de 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

- COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)** 1cp/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
- COMBINAŢII 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,

- COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)**1cp/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
- COMBINAŢII 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, Iași, Mureș, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CASAOPSNAJ."

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM

1. Indicaţie

Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienţi adulţi cu ciroză compensată - Child – Pugh A, trataţi anterior cu agenţi antivirali cu acţiune directă DAA şi fără răspuns terapeutic.

2. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect şi complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecţionist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecţie) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică).

Comentarii:

1. Pacienţii cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiţia ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigaţiile imagistice efectuate la cel puţin 24 săptămâni să arate lipsa recurenţei bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice şi evoluţia nefavorabilă.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă necesită şi consultul şi acordul medicului curant (hematolog, oncolog).
3. Pacienţii cu co-infecţie B - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
4. Pentru coinfecţia VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV.
5. Tratamentul şi monitorizarea infecţiei VHC la pacienţii post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/ Centrul de transplant care a luat în evidenţă pacientul (pentru pacienţii care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecţionist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanenţă a imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacientii post transplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor , iar medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

3. Evaluarea pre-terapeutică

a) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . Dacă viremia este mai veche de 6 luni faţă de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.
b) Transaminazele serice (ALT, AST)
c) Hemograma
d) Albumina serică
e) Bilirubina totală
f) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤6
g) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
h) Creatinina serică și clearance la creatinină
i) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanţă de contrast)
j) Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)
k) Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puţin unul din aceşti parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB
l) Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienţii cu transplant
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 şi 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/contraindicaţii

a) Pacienţii adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral sustinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior şi cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecţie)
b) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh> 6 puncte
c) Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puţin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
d) Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ
e) Pacienţi cu insuficienţă renală cronică severă (e GFR < 30ml/min/1,73 m2) sau pacienţi cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă.
   În RCP-ul produsului este specificat faptul că „nu există suficiente date legate de tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală în stadiul terminal şi nu a fost studiat la pacienţii cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la aceşti pacienţi în absenţa altor opţiuni terapeutice”. Deci această contraindicaţie poate fi considerată o contraindicaţie relativă. Medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.
f) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: Toate interacţiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului şi listarea graficului de interacţiuni posibile.

5. Tratament - posologie:

Combinatii (SOFOSBUVIR 400 mg +VELPATASVIR 100 mg +VOXILAPREVIR 100 mg) - 1cp/zi

Durata tratamentului:

- 12 săptămâni

Monitorizarea tratamentului

- La terminarea tratamentului:
- Transaminazele serice, Hemograma, albumina, INR.
- La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:
  - Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor , se va repeta Ag HBs şi ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

6. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):
   - ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:
   - ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

7. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie şi medici din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASAOPSNAJ.”

DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 115 cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

I. Indicaţia terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecţiei cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament
   - Adulţi cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
   - Pacientii care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice
2. Criterii de excludere:
   - hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
   - femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii
   - pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
   - Administrare concomitentă cu pimozidă.
   - Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
   - administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină.
   - pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
   - pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie inceput dupa TCSH.

- Tratamentul poate sa fie iniţiat in ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după transplant.Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

În plus față de tratamentul initial profilactic cu letermovir pentru 100 zile, profilaxia poate fi extinsă până la 200 zile după transplant pentru pacienții cu risc mare de reactivare a infecșiei CMV.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu letermovir se administreaza oral o data pe zi,in doza de 480 mg. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Profilaxia prelungită cu letermovir până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienți cu risc rescut de reactivare tardiva a infectiei cu CMV.
- Conform studiului recent P040[4] , administrarea profilactică de letermovir poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente
- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
  - posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
  - scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

- Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienţi

- Insuficienţă hepatica - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală- letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă.
- Insuficienţă renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.
- Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea letermovir la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacţiuni medicamentoase
Letermovir trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după iniţierea şi după oprirea tratamentului cu letermovir, precum şi după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor şi transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate şi transportate. Ca urmare, pentru voriconazol şi fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acţiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacităţii acestuia.Letermovir poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienţi
Letermovir conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului
În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s a iniţiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internarii pacientului si ulterior, pe perioada starii post transplant, de catre medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidenţă, in baza scrisorii medicale emisa de medicul specialist din aceste centre. In scrisoarea medicala se va mentiona obligatoriu doza de administrare si numarul de zile de tratament cu letermovir ramase din durata recomandata de administrare de 200 zile dupa transplant.”

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM

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 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. Adițional, 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>100ng/ml, ficat macronodular, cu noduli>2 cm), Endoscopie digestivă superioară (>20kPa, trombocite<100.000/mmc)
- Biopsie hepatică - în situația în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigațiile non-invazive și examenul clinic nu sunt concluzive) sau poate influența managementul pacientului.

4. Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente

- Anticorpi anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat
- În cazul unor comorbidităţi 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 îngrijeşte 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 administare (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 ± 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> 2000UI/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 Bulevirtidum-(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 minumum 6 luni)
- pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (apariția complicațiilor sau a decompensării) (conform V.2).

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 rețeta 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 72h 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 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 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 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 în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

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.

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 raspuns terapeutic: ARN-VHD nedetectabil sau reducerea cu $2\log_{10}$ și (preferabil), ALT/AST normale la 1 an de tratament.

* 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 injecției 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 vârsta fertilă cre nu utilizează o metodă contraceptivă.

IX. Criterii de oprire a tratamentului

1. **Lipsa răspunsului virusologic**
2. **Decompensarea apărută în cursul terapiei**

În terapia cu BLV, pacientul este considerat non-responder atunci când nu obține răspunsul terapeutic (virusologic). Lipsa răspunsului virusologic este definită prin absența scăderii ARN-VHD peste $2\log_{10}$ din valoarea pre-terapeutică, după 1 an de tratament.

În cazul pacientului non-responder (fără răspuns terapeutic) se recomandă întreruperea tratamentului cu BLV.

Nota: Întreruperea tratamentului cu BLV va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.

Oprirea tratamentului cu BLV poate duce la reactivarea infecției cu VHD și VHB și la exacerbarea 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.

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.

X. Prescrierea tratamentului

Tratamentul se inițiază de către medicii din specialitatea gastroenterologie şi medicii din specialitatea boli infecţioase, 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 pre-terapeutică.

Rețetele de continuare a tratamentului pot fi eliberate, în baza scrisorii medicale emise de către medicii prescriptori din specialitatea gastroenterologie şi specialitatea boli infecţioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul, care vor avea implicit si 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 perioada de 30 de zile, o cutie de Bulevirtidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile.

ANEXA
DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT PENTRU TRATAMENT

Subsemnata/ul
.....

CNP □□□□□□□□□□□□□

:

Domiciliat/ă în str……, nr. …, bl. …, sc. …, et. …., ap....., sector…..., localitatea……., judeţul……., telefon..... , având diagnosticul ..... sunt de acord să urmez tratamentul cu

□ PEGINTERFERONUM ALFA 2 A …….....

□ BULEVIRTIDUM …….....…...

şi cu o durată de □ 24 săptămâni □ 52 săptămâni □ nedeterminată

- Am fost informat/ă asupra conţinutului, importanţei şi consecinţelor 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 şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
- Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
- Mă oblig să anunţ medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.

- Mă oblig să informez medicul curant d e tratamentele antivirale pe care le-am urmat anterior şi să dau toate detaliile cu privire la acesta.
- Mă declar de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor adverse sau a lipsei de răspuns terapeutic.
- Medicul prescriptor care supraveghează pacientul pe perioada tratamentului este ……
- Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

……

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma? DA / NU
2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament? DA / NU
3. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament? DA / NU
4. Aţi înţeles că reacţiile adverse ale acestui tratament, care pot avea consecinţe asupra sănătăţii 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) şi cu prevederile legale în vigoare, în scopul acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate din România.

Data ..... Semnătura pacientului .....”

DCI: INTERFERONUM ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105, cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unităţi/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

Imunoglobulina umană normală de administrare subcutanată se poate injecta simplu subcutanat (IgSC) (Gammanorm*, Cutaquig*) sau facilitat (FSCIg) (HyQvia*).

*Produse autorizate pe piață în România până în prezent

I.DEFINIŢIA AFECŢIUNII:
- sindroame de imunodeficienţă primară:

- agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
- imunodeficienţe combinate
- deficite de subclasă IgG
- deficite anticorpice specifice

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:
- Terapie de substituţie la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta între 0 şi 18 ani) cu sindroame de imunodeficienţă primară cum sunt:

- agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
- imunodeficienţe combinate
- deficite de subclasă IgG cu infecţii recurente
- deficite anticorpice specifice

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 / tutorelui 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

III. TRATAMENT:
Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul imunodeficienţei.

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 nivelelor serice optime de Ig.

Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă.
Doza săptămânală de IgSC sau FSCIg este identică cu 1/3 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 3 săptămâni și respectiv 1/4 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 4 săptămâni .
Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatice mai constante.

a) <u>Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu</u>

<u>(Gammanorm, Cutaquig)</u>
Doza lunară de imunoglobulină administrată anterior intravenos se va divide în patru și se va administra săptămânal.

b) <u>Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)</u>

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.

Echivalențele între hialuronidază și imunoglobulină		
Hialuronidaza umană recombinantă	**Imunoglobulina normală umană 10%**	
Volum (ml)	**Proteină (grame)**	**Volum (ml)**
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Imunoglobulina HyQvia se poate administra la un interval de 3 săptămâni sau 4 săptămâni. 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

Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC	**Procentul din doza finală**
Săptămâna 1	**25%**
Săptămâna 2	**50%**
Săptămâna 3	Nu se administrează
Săptămâna 4	**100%**

Tabelul 3. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni

Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC	Procentul din doza finală
Săptămâna 1	**25%**
Săptămâna 2	**50%**
Săptămâna 3	Nu se administrează
Săptămâna 4	**75%**
Săptămâna 5	Nu se administrează
Săptămâna 6	Nu se administrează
Săptămâna 7	**100%**

După perioada de 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 administreaza o doză de încărcare de 0,1g/kg/doză 4-5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentraţiilor de IgG, se administrează doze de întreţinere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor şi a intervalului dintre administrări se face în funcţie de nivelul concentraţiei minime plasmatice și de frecvența infecțiilor.

c) 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 administreaza 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 35ml/site în funcție de toleranța pacientului.

-viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml (copil) -15 ml (adult) /oră / site

-viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 -2 ml/oră/ site, la interval de trei până la patru săptămâni în funcție de toleranța pacientului. Viteza maximă de administrare, dacă este tolerată, este de 100ml/ora pentru toate site-urile la un loc.
-viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu stricteţe.
-când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri
-dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24-27 și o lungime de 4-6mm pentru sugari, la un diametru de 23-25 și o lungime de 9-15mm 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

	Primele 2 infuzii	**Următoarele infuzii**
Interval în minute	**Viteza în ml/oră/site**	**Viteza în ml/oră/site**
10	**5**	**10**
10	**10**	**20**
10	**20**	**40**
10	**40**	**80**
Restul infuziei	**80**	**160**

Tabelul 5. Un singur loc (site) de administrare 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 excepţionale, 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.

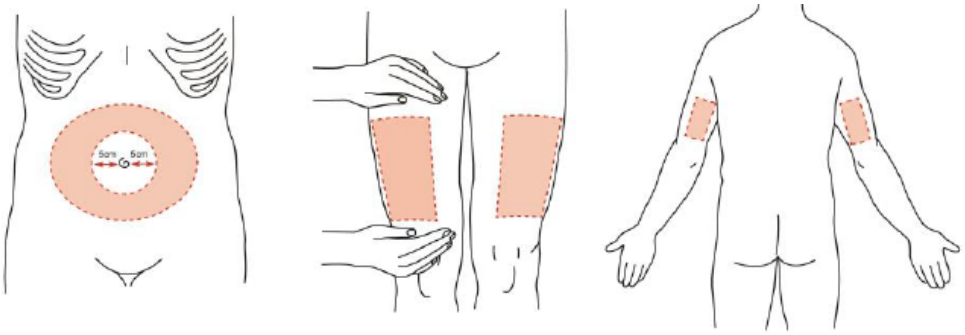


Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată simplă (Gammanorm, CutaQuig)

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)

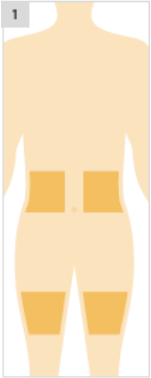


Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată (HyQvia)

Tabelul 8. Atenționări speciale

Produs		**Conținutul în sodiu**
Gammanorm		60mg/24 ml
CutaQuig		33mg/48ml sau 13,8mg/20ml
HyQvia	Hialuronidaza	4,03 mg/ml
	Imunoglobulina	0

Tabelul 9. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacție la locul de injectare (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)	-Evaluați alergia la leucoplast – utilizați leucoplast hipoalergenic -Evaluați diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat -Evaluați lungimea acului – dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic -Evaluați locul de infuzie – poate fi prea apropiat de stratul muscular -Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site - Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful

	acului este uscat înainte de introducere -Schimbați locul de infuzie -Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	-Evaluați acul- asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat -Evaluați locul de inserție- dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul -Evaluați lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului -Evaluați volumul de infuzie- reduceți volumul per site -Evaluați viteza de infuzie- reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	-Evaluați lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal -Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic -Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	-Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei -Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri -Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acestea să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc

IV.CONTRAINDICAŢII :

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular (pentru imunuglobulinele de administrare subcutanată simplă) în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

V.ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariţia şocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecţie împotriva hepatitei A.
- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

o Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice şi varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni şi 3 luni.

o După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

o În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacităţii vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienţii cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferenţa cu testele serologice.

o După administrarea de imunoglobulină umană normală, creşterea tranzitorie în sângele pacienţilor a diverşilor anticorpi transferaţi pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentraţiei de haptoglobină şi testului Coombs).

Copii şi adolescenţi

Nu există atenţionări sau precauţii specifice sau suplimentare pentru copii şi adolescenţi.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Siguranţa utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de aşteptat efecte nocive asupra evoluţiei sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte şi pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experienţa clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilităţii.

VI. REACŢII ADVERSE:

Reacţiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacţii adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienţilor cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conţinând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariţiei de reacţii adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potenţialelor complicaţii:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienţii nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenţie a pacienţilor pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

- pacienţii care nu au mai fost trataţi cu imunoglobulină umană normală, pacienţii cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizaţi în timpul primei administrări şi în prima oră după prima administrare
- toţi ceilalţi pacienţi trebuie monitorizaţi timp de cel puţin 20 minute după administrare.

1. **Reacţiile de hipersensibilitate:**

- Reacţiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca aceşti pacienţi să fie trataţi cu precauţie.
- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacţie anafilactică, chiar şi la pacienţi care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacţii de tip alergic sau anafilactic (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, 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 şi venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.
- La pacienţii cu factori cunoscuţi de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat şi antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauţie.
- Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică şi dureri toracice şi trebuie sfătuiţi să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariţiei acestor simptome.
- Pacienţii trebuie hidrataţi suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 10

Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacție	**Acțiune 1**	**Acțiune 2**
Ușoară (frecvent cutanată) Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție	Aplică gheață la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h
Moderată Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate	**Oprește infuzia** pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează	**Oprește infuzia** Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau așează-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

VII. PRESCRIPTORI:

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din unitățile sanitare care derulează PROGRAMUL NAȚIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficiență primară.

DCI PALIVIZUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM

Infecţiile cu virus respirator sinciţial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecţii severe fiind a celor cu vârste între 2 şi 6 luni. De asemenea, infecţiile cu VRS - bronşiolita, traheobronşita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita şi crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi prin complicaţiile pe termen scurt (insuficienţă cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) şi lung (wheezing recurent, astm bronşic, anomalii ale funcţiei pulmonare, hiperreactivitate bronşică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecţiilor cu VRS, cu incidenţă crescută a complicaţiilor, frecvenţă şi durată prelungită de spitalizare: foştii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi şi dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamic (cu impact asupra funcţionalităţii miocardice şi asupra circulaţiei pulmonare) - şi cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficienţă. Rata mortalităţii asociate infecţiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sinciţial determină frecvent infecţii nosocomiale virale în secţiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obţinut prin tehnici de recombinare, care conţine anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea 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 sezonalitate precum si de recomandarea de administrare a primei doze inaintea inceperii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă in perioada septembrie-martie (un numar maxim de 5 administrari la interval de 4 saptamani/sezon) exceptând situațiile în care este raportată si comunicata de catre Ministerul Sanatatii, la nivel național, o schimbare de sezonalitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuţi la 35 săptămâni de gestaţie sau mai puţin şi cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS

2. copii cu vârsta mai mica de 2 ani la debutul sezonului de infecţii cu VRS si care au necesita tratament pentru displazie bronhopulmonara in ultimele 6 luni

3. copii cu vârsta mai mica de 2 ani la debutul sezonului de infecţii cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic:

- boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: 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 vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecţii cu VRS cu:
   - sindroame de imunodeficienţă congenitală sau dobândită
   - boli neuromusculare congenitale
   - anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare şi/sau inferioare
   - fibroză chistică.

I. 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 infecţii acute moderate sau severe sau afecţiuni febrile în afara situaţiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare
- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale 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 in mg si respectiv ml se calculează astfel:
  - Doza de administrat in mg = Greutatea în kg X 15 mg
  - Doza de administrat in 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 nascuti in timpul sezonului de infecții VRS (lunile octombrie – martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare si in functie de disponibilitatea medicamentului in spital aceasta permitand obţinerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecţia împotriva infecţiei cu VRS; In absenta administrării primei doze in spital, acesta se va prescrie in ambulator, imediat după externare, in baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital si se va administra cat mai rapid posibil;
  - **Pentru prematurii născuți in afara sezonului de infecții VRS (lunile aprilie – septembrie)** tratamentul se va prescrie in ambulator, in baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doza, in functie de luna nasterii copilului, se va administra fie inaintea inceperii 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 saptamani a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fara a depasi numarul maxim de 5 administrari/sezon

în cazul copiilor cu malformații caradice care suferă intervenții chirugicale cardio-vasculare sau by-pass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabilizați, pentru a asigura concentrații plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 saptamani copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fara a depasi numarul maxim de 5 administrari/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 injecției 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 catre medicii din specialitatile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardio-vasculară pediatrică, boli infecțioase pediatrie, neurologie pediatrica, în funcție de patologia asociata (conform pct 1-4 de la cap I)

b) Tratamentul se initiaza, prin emiterea primei prescriptii medicale:

b.1) la externarea din spital, de catre medicul de specialitate din sectia care externeaza pacientul, in baza recomandarii prevazuta la pct.a) si mentionata in foaia de observatie

Sau

b.2) in ambulator, de medicii din specialitatile mentionate la pct. a) , urmare a consultatiei proprii sau a scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, in care este specificata in clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

Sau

b.3) de catre medicul de familie in baza scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, in care se este specificata in clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

c) Tratamentul se continua in ambulator, pe durata sezonului VRS, dar nu mai mult de 5 administrari/sezon de catre medicii din specialitatile mentionate la pct.a) sau de catre medicul de familie in dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106, cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unităţi x 3/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 350 cod (J07AH08-09): DCI VACCIN MENINGOCOCIC

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. Pacienţii cu imunosupresie de diverse cauze şi afecţiuni cronice, cu vârsta ≥ 6 săptămâni şi < 65 ani, aflaţi în una dintre următoarele situaţii:

1.1. persoane cu infecţie HIV/SIDA;

1.2. asplenie;

1.3. pacient aflat în pregătire în vederea efectuării splenectomiei;

1.4. siclemia;

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 deficienţe persistente de componente ale complementului, pacienţi care primesc recomandarea de tratament cu inhibitori de complement (anticorpi monoclonali umanizaţi) ex: ***pacienţii cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), Miastenia gravis generalizată (MGg) şi Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)***;

2. persoane cu vârsta ≥ 65 de ani.

II. Administrare:

- administrare pe cale intramuscular profund, la nivelul muşchiului deltoid, la persoanele cu vârsta de peste 1 an sau la nivelul musculaturii antero-laterale a coapsei, la sugarii cu vârsta sub 1 an;
- vaccinurile vor fi administrate cu precauţie persoanelor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare care poate contraindica injectarea intramusculară, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscul de administrare.

Schema de vaccinare

1. Vaccinul meningococic tetravalent A, C, W, Y (conjugat cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic) se poate administra după următoarele scheme:

A. Nimenrix

- sugari cu vârsta de 6 săptămâni până la mai puţin 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, adolescenţi şi adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml. Necesitatea unei doze primare suplimentare poate fi considerată adecvată pentru persoanele cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.

Doza de rapel la copiii vaccinaţi începând cu vârsta de 6 săptămâni se va administra în al doilea an de viaţă. Pentru copiii vaccinaţi începând cu vârsta de peste 1 an, adolescenţi şi adulţi, doza de rapel se va administra la 10 ani.

În situaţia persoanelor cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, doza de rapel poate fi administrată la fiecare 5 ani, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.

B. MenQuadfi

- Copii cu vârsta ≥ 12 luni, adolescenţi, adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml;
- o singură doză de MenQuadfi de 0,5 ml poate fi utilizată pentru rapelul la vaccinare al subiecţilor cărora li s-a administrat anterior un vaccin meningococic care conţine aceleaşi serogrupuri. Doza de rapel se va administra la 7 ani de la prima vaccinare.

C. Menveo

- Copii cu vârsta ≥ 2 ani, adolescenţi, adulţi 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 subiecţii care au fost vaccinaţi anterior cu Menveo, cu alte vaccinuri meningococice conjugate sau cu alte vaccinuri polizaharidice meningococice neconjugate. Doza de rapel se va administra la 5 ani de la prima vaccinare.

2. **Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (rADN, component, adsorbit - denumire comercială Bexsero)** se poate administra după următoarele scheme:

- sugari cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 luni: trei doze a câte 0,5 ml, prima doză fiind administrată la vârsta de 2 luni, iar celelalte 2 doze la un interval de cel puţin 1 lună între doze, sau două doze a câte 0,5 ml, prima doză fiind administrată la vârsta de 2 luni iar cealaltă doză la un interval de cel puțin 2 luni de prima; o doză de rapel în al doilea an de viaţă, la o vârstă cuprinsă între 12 și 15 luni, cu un interval de cel puțin 6 luni între seria de doze din cadrul imunizării primare și doza de rapel;
- sugari cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 luni, două doze a câte 0,5 ml la interval de cel puţin 2 luni între dozele vaccinării primare; o doză de rapel în al doilea an de viaţă, cu un interval de cel puţin 2 luni între dozele de vaccinare primară şi doza de rapel;
- copii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 23 de luni, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 2 luni interval între dozele de vaccinare primară; o doză de rapel, la un interval cuprins între 12 luni şi 23 de luni între dozele vaccinării primare şi doza de rapel;
- copii cu vârsta între 2 şi 10 ani, adolescenţi cu vârsta peste 11 ani şi adulţi cu vârsta ≤ 50 de ani, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 1 lună interval; o doză de rapel ar trebui luată în considerare în cazul persoanelor cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.

Nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta > 50 de ani (nu există date disponibile).

3. **Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (recombinant, adsorbit - denumire comercială Trumenba)** se poate administra după următoarele scheme începând cu vârsta de 10 ani:

- două doze administrate la interval de minimum 6 luni între ele sau trei doze, dintre care primele două doze administrate la cel puţin 1 lună interval, urmate de o a treia doză după o perioadă de cel puţin 4 luni;
- la pacienţii cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, poate fi administrată o doză de rapel suplimentară, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.

Contraindicaţii absolute:

- hipersensibilitate la substanţele active sau la excipienţi, conţinute în oricare dintre preparatele vaccinale.

Contraindicaţii temporare:

- bolile acute febrile severe.

False contraindicaţii:

- reacţii locale adverse de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră moderată după o primă doză de vaccin, sincopă la administrarea primei doze de vaccin;
- administrarea de antibiotice;
- perioada de convalescenţă a unei boli;

- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecţioasă;
- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice care nu fac parte din componenţa vaccinului;
- vaccinarea contacţilor unei gravide sau a unui pacient cu imunodeficienţă;
- pacienţii infectaţi cu HIV în absenţa unor simptome clinic manifeste.

Precauţii:

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului, doza ce urmează a fi administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2° C - 8° C.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 352 cod (J07AJ52): DCI VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. gravide;
2. rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară, pentru adulţi, în raport cu antecedentele vaccinale;
3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice;
4. persoanele fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis, aflate în anturajul apropiat al pacienților cu transplant.

II. Administrare:

Vaccinul (adsorbit) diftero-tetano-pertussis acelular - dTpa (denumire comercială Adacel) - se administrează o doză (0,5 ml) prin injectare intramusculară (IM) de preferinţă în muşchiul deltoid la:

1. gravide, recomandat în intervalul dintre săptămâna 27 - 36 la fiecare sarcină;
2. adulţi, rapel o dată la 10 ani, în raport cu antecedentele vaccinale. Se va administra rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară sau se reia schema de vaccinare în situaţia în care nu există antecedente vaccinale sau nu sunt cunoscute;
3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice, cu vârsta > 14 ani*); vaccinarea se poate realiza cu cel puţin 3 săptămâni înainte de transplant şi la 3 - 6 luni după acesta;
4. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant, cu vârsta > 14 ani*).

NOTĂ:

La persoane tratate cu anticoagulante, cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat prin injectare subcutanată profundă, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.

---

*) Persoanele care primesc transplant de celule stem se consideră nevaccinate.

Contraindicaţii absolute:

- antecedente de reacţii anafilactice la un vaccin care conţine dTpa sau componente ale acestuia.

Contraindicaţii temporare:

- afecţiuni febrile > 40° C.

Vaccinarea trebuie precedată de anamneză (în special referitor la istoricul vaccinării şi la apariţia unor evenimente adverse) şi de un examen clinic. Prezenţa unei infecţii minore şi/sau a subfebrilităţii nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării.

- tratament imunosupresor - Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de tratament imunosupresor concomitent. Se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul unui astfel de tratament;
- vaccinarea persoanelor cu imunodeficienţă cronică, cum sunt persoanele infectate cu HIV, este recomandată chiar dacă răspunsul imun poate fi limitat;
- vaccinul împotriva pertussis nu trebuie administrat persoanelor cu boli neurologice necontrolate terapeutic, cu epilepsie necontrolată terapeutic sau encefalopatie progresivă, până la stabilirea unui tratament şi stabilizarea afecţiunii.

Precauţii:

Vaccinul nu se administrează pe cale intravasculară, intradermică sau în zona fesieră.

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului se recomandă ferm păstrarea lanţului de frig. Doza ce urmează a fi administrată va fi transportată şi păstrată la 2 - 8° C.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 349 cod (J07AL02): DCI VACCIN PNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. copiii cu vârsta < 19 ani, născuţi înainte de 01.10.2017*);
2. persoane cu vârsta ≥ 19 ani şi < 65 de ani, aflate într-una dintre următoarele situaţii:
2.1. infecţie HIV/SIDA;
2.2. asplenie;
2.3. pacient aflat în pregătire în vederea efectuării splenectomiei
2.4. siclemia;
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. imunosupresia 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 ≥ 65 de ani;
4. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar.

---

*) Copiii născuţi după 01.10.2017 sunt vaccinaţi antipneumococic cu produse achiziţionate de Ministerul Sănătăţii în cadrul Programului naţional de vaccinare (PNV). Copiii restanţieri născuţi după această dată vor fi recuperaţi cu produse achiziţionate de Ministerul Sănătăţii în cadrul PNV.

II. Administrare:

Pentru copiii şi adolescenţii cu vârsta < 19 ani, născuţi înainte de 01.10.2017, cu risc crescut de a dezvolta o infecţie 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 adulţii cu risc crescut de a dezvolta o infecţie 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, adolescenţi şi adulţi zonele de elecţie unde se va administra vaccinul prin injectare intramusculară sunt muşchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a braţului.

La persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.

Contraindicaţii absolute:

- pacienţii cu istoric cunoscut de anafilaxie la oricare component al vaccinului pneumococic polizaharidic conjugat.

Contraindicaţii relative (precauţii de administrare):

Afecţiunile acute uşoare (răceala etc.) nu vor contraindica vaccinarea.

Particularităţile vaccinului pneumococic conjugat cu 13 valenţe (denumire comercială

Prevenar 13):

a) copii şi adolescenţi cu vârsta ≤ 17 ani născuţi înainte de 01.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;

b) adulţi cu vârsta ≥ 18 ani şi vârstnici - se administrează o singură doză, de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Prevenar 13 nu a fost stabilită;

c) la persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată constă din patru doze de Prevenar 13, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară constă din trei doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH şi cu un interval de cel puţin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză.

Particularităţile vaccinului pneumococic conjugat cu 15 valenţe (denumire comercială Vaxneuvance):

a) copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani născuţi înainte de 01.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;

b) adulţi cu vârsta ≥ 18 ani - se administrează o singură doză, de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Vaxneuvance nu a fost stabilită;

c) la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 şi 49 de ani cu factori de risc pentru boala pneumococică prevăzute la punctul 1 subpunctul 2 se pot administra una sau mai multe doze de Vaxneuvance în acord cu recomandările specifice.

Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 20 de valenţe (denumire comercială Prevenar 20 / Apexxnar):

Persoane cu vârsta ≥ 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 secvenţială cu alte vaccinuri pneumococice sau o doză de rapel.

Particularităţile vaccinului penumococic polizaharidic cu 23 de valenţe (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 şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 348, cod (J07BB02-03): DCI VACCIN GRIPAL

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii*, cu sau fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

* Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaţionale care beneficiază de prescrierea, eliberarea şi decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunităţii active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile.

1. Copiii cu vârsta ≥ 6 luni şi < 19 ani

2. Gravidele

3. Persoane cu vârsta ≥ 45 ani şi < 65 de ani, fără boli cronice

4. Persoane cu vârsta peste 65 de ani

5. Personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar

6. Persoane cu vârsta ≥ 19 ani şi < 65 de ani şi care au cel puţin una dintre următoarele boli cronice:

a) obezitate;

b) boli cardiovasculare cronice;

c) boli respiratorii cronice;

d) boli metabolice;

e) boli renale cronice;

f) boli hepatice cronice;

g) boli neurologice cronice;

h) malformaţii congenitale;

i) boli oncologice;

j) terapie imunosupresoare, transplant, imunosupresie congenitală;

k) boli autoimune;

l) asplenie, pacient aflat în pregătire în vederea efectuării unei splenectomii;

m) infecţie HIV/SIDA.

II. Administrare:

Se administrează anual, de preferat începând cu lunile septembrie-octombrie, pentru a asigura protecție optimă pe întregul sezon gripal.

Contraindicaţii absolute la vaccinurile gripale:

Reacţie alergică severă la un vaccin gripal administrat anterior sau la una din componentele vaccinurilor.

False contraindicaţii la vaccinurile gripale:

- istoric familial al oricăror reacţii adverse după imunizare;

- antecedente de boală;

- contactul cu o boală infecţioasă;

- naştere prematură;

- astm, eczemă sau febra fânului;

- boală uşoară autolimitată, fără febră, de exemplu, rinoree;

- tratament cu antibiotice, steroizi topici şi inhalatori;

- sarcină la unul din membrii familiei;

- alăptare;

- antecedente de icter;

- sugar sau copil subponderal;

- antecedente personale sau familiale apropiate (părinte, frate) de convulsii febrile sau epilepsie;

- intervenţie chirurgicală recentă sau programată;

- anestezie generală iminentă;

- istoric de imunizare necunoscut sau insuficient documentat;

- deficit de G6PD;

- intoleranţe alimentare;

- tratament cu interferoni şi alţi imunomodulatori neimunosupresivi.

Particularităţile vaccinurilor vii atenuate (denumire comercială: Fluenz):

Se vor administra la copiii şi adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 24 de luni şi mai puţin de 18 ani.

Schema de administrare:

1. o doză, anual, cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară);

2. la copiii cu vârsta mai mică de 9 ani care se află la prima administrare din viaţă, 2 doze cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară) la un interval de minimum 4 săptămâni.

*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.

Contraindicaţii absolute:

- hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi (de exemplu, gelatină) sau la gentamicină;

- reacţie alergică severă (de exemplu, anafilaxie) la ouă sau la proteinele din ou (de exemplu, ovalbumină);

- copii şi adolescenţi cu imunodeficienţă clinică datorată unor afecţiuni sau terapiei imunosupresive, cum sunt: leucemii acute şi cronice; limfom; infecţie simptomatică cu HIV; deficienţe ale imunităţii celulare şi doze mari de corticosteroizi;

- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează tratament cu salicilaţi, datorită asocierii sindromului Reye cu administrarea de salicilaţi în cursul infecţiei cu tulpini de virus gripal.

Contraindicaţii temporare:

Nu se administrează pe perioada sarcinii.

Nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu astm bronşic sever şi wheezing activ.

Boli acute febrile.

Precauţii:

Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie să evite, pe cât posibil, contactul apropiat cu persoane care sunt sever imunocompromise (de exemplu, persoane cărora li se face un transplant de măduvă osoasă şi care necesită izolare) timp de 1-2 săptămâni după vaccinare.

False contraindicaţii:

Nu este contraindicată utilizarea la persoane cu infecţie asimptomatică cu HIV sau la persoane cărora li se administrează corticosteroizi de uz topic/pe cale inhalatorie sau doze mici de corticosteroizi (sub 10 mg/zi) pe cale sistemică sau la cele cărora li se administrează corticosteroizi ca terapie de substituţie, de exemplu pentru insuficienţă suprarenală.

Particularităţile vaccinurilor inactivate cu doză standard (denumiri comerciale: Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra):

Se vor administra la adulţi, inclusiv gravide, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 luni şi peste.

Schema de administrare:

1. copii cu vârsta de 6 luni si peste, adolescenţi şi adulţi: 0,5 ml, i.m. sau s.c.;

2. la copiii cu vârsta mai mică de 9 ani care nu au mai fost vaccinaţi anterior cu un vaccin gripal sezonier: o a doua doză de 0,5 ml va fi administrată la un interval de timp de cel puţin 4 săptămâni.

Contraindicaţii absolute:

Hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ou (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă şi octoxinol-9

Contraindicaţii temporare:

Imunizarea trebuie amânată la pacienţii cu afecţiuni febrile sau infecţii acute.

Precauţii:

Pacienţii care au suferit sindrom Guillain-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 şi compresia ulterioară la locul administrării fără fricţiune.

Particularităţile vaccinurilor inactivate cu doză crescută (denumire comercială: Efluelda tetra):

Se administrează cu prioritate la persoanele cu vârsta ≥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 şi adolescenţi.

Schema de administrare:

Se administrează 0,7 ml, i.m. sau s.c.

Contraindicaţii absolute:

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) şi formaldehidă Contraindicaţii temporare:

Vaccinarea trebuie amânată la pacienţii cu boală febrilă acută până la remiterea febrei.

Precauţii:

Pacienţii care au suferit sindrom Guillain-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 si compresia ulterioară la locul administrării fără fricţiune.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori și farmaciști vaccinatori:

Medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

Medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, de boli infecţioase, pediatri;

2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Farmaciști vaccinatori:

- farmaciștii prevăzuți la art. 1 alin. (2) din Ordinul Ministrului Sănătății nr. 3262 din 19 octombrie 2022 pentru aprobarea organizării și funcționării unui program-pilot de vaccinare a populației împotriva gripei sezoniere la nivelul farmaciilor comunitare.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 354 cod (J07BC01):
DCI VACCIN HEPATITIC B

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. persoane dializate nevaccinate înainte de 1995 sau pacienţi dializaţi cronic care necesită doze booster (rapel) documentate serologic;
2. persoane cu infecţie HIV/SIDA;
3. persoane cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană;
4. persoane care beneficiază de terapie imunosupresoare;
5. contacţii direcţi ai cazurilor confirmate cu hepatită B;
6. persoane cu hepatopatii cronice (hepatită C, ciroză, MASLD (boala hepatică steatozică asociată cu disfuncții metabolice), hepatită autoimună);
7. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar sanitar nevaccinat sau cu nivel al Ac antiHBs mai mic de 10 UI, după 3 doze de vaccin hepatitic B;
8. persoane cu asplenie;
9. persoane cu diabet zaharat pentru grupa de vârstă 19 - 59 de ani; pentru persoanele cu vârsta peste 60 de ani, recomandarea rămâne la latitudinea medicului curant;
10. persoane cu boli ereditare predispozante pentru ciroza hepatică: boala Wilson, deficit de alpha-1 antitripsină, hemocromatoză.

II. Administrare:

Se utilizează vaccinul recombinant împotriva hepatitei B care conţine antigenul major de suprafaţă al virusului, obţinut prin tehnologia ADN recombinant, pentru persoanele prevăzute la pct. I neimunizate anterior faţă de infecţiile produse de toate subtipurile cunoscute de VHB.

Vaccinul trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană, atât la adulţi, cât şi la copii.

Vaccinul nu trebuie administrat în regiunea fesieră sau intradermic, deoarece răspunsul imun poate fi redus.

În mod excepţional, vaccinul poate fi administrat subcutanat, la pacienţii cu trombocitopenie sau alte tulburări de coagulare.

Vaccinarea nu este contraindicată în timpul sarcinii, dar de obicei nu este administrată de rutină femeilor gravide cu risc scăzut de infectare. Cu toate acestea, dacă riscul de infectare este crescut, poate fi luată în considerare vaccinarea în timpul sarcinii.

Particularităţile vaccinului hepatitic B concentraţia 10 µg/0,5 ml (denumire comercială Engerix B 10 µg/0,5 ml, Euvax B pediatric 10 µg/0,5 ml)

Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I, cu vârsta < 16 ani.

A. Schema de imunizare primară:

a) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 şi 6 luni necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecţie, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs. A doua doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doză se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;

b) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 şi 2 luni conferă protecţie mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB.

B. Rapel:

a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 şi 6 luni;

b) pentru pacienţii cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;

c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacienţii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

Particularităţile vaccinului hepatitic B concentraţia 20 µg/1 ml (denumire comercială Engerix B 20 µg/1 ml, Euvax B adult 20 µg/1 ml)

Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I, cu vârsta ≥ 16 ani.

A. Schema de imunizare primară:

a) 1 doză (1 ml) la 0, 1 şi 6 luni (necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecţie, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs). A doua doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doză se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;

b) 1 doză (1 ml) la 0, 1 şi 2 luni conferă protecţie mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB;

c) la pacienţii hemodializaţi cronic - câte 2 doze (2 ml) la 0, 1, 2 şi 6 luni. Schema de imunizare poate fi ajustată, în vederea menţinerii unui titru de anticorpi anti HBs peste nivelul protector acceptat de 10 UI/L.

B. Rapel:

a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 şi 6 luni;

b) pentru pacienţii cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;

c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacienţii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

Contraindicaţii şi precauţii

Contraindicaţii absolute:

- hipersensibilitate cunoscută la componentele vaccinului împotriva hepatitei B (cum ar fi drojdia sau proteinele din ouă);
- reacţie severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B.

False contraindicaţii:

- alergii minore sau condiţii medicale comune, care nu au legătură cu componentele vaccinului, nu constituie contraindicaţii;
- alergii la antibiotice sau alte medicamente;
- în general, vaccinul împotriva hepatitei B este considerat sigur pentru majoritatea persoanelor.

Contraindicaţii temporare:

- boală acută cu febră moderată sau severă. Se poate amâna vaccinarea până când persoana este recuperată complet.

În cazul unei reacţii alergice minore la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, vaccinarea poate fi amânată până se efectuează o evaluare medicală adecvată.

Precauţii:

- dacă persoana a avut o reacţie severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, se poate efectua o evaluare medicală detaliată pentru a decide dacă beneficiile vaccinării depăşesc riscurile potenţiale;
- persoanele cu sistem imunitar slăbit sau care primesc tratamente imunosupresoare ar trebui să fie conştiente că răspunsul la vaccin poate fi mai scăzut. Cu toate acestea, vaccinarea poate fi încă benefică în astfel de cazuri, deoarece poate oferi o anumită protecţie împotriva hepatitei B;
- se justifică evaluarea titrului de AcHBs la o lună după completarea schemei de vaccinare la 0, 1 şi 6 luni.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 353 cod (J07BD52): DCI VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR)

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. persoane cu transplant medular;
2. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti virus rujeolos si/sau anti virus rubeolos si/sau anti virus urlian ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.

II. Administrare:

Mod de administrare

Persoanele posttransplant medular pot fi vaccinate cu vaccinul ROR la 24 luni post-transplant dacă sunt considerate imunocompetente.

Vaccinul trebuie să fie injectat subcutanat (s.c.) sau intramuscular (i.m.) în regiunea deltoidiană sau în regiunea anterolaterală a coapsei.

Vaccinul trebuie administrat obligatoriu subcutanat la pacienţi cu trombocitopenie sau cu orice tulburare de coagulare.

Vaccinul ROR poate fi administrat în aceeaşi şedinţă vaccinală cu unul sau mai multe vaccinuri inactivate (gripal, DTaP, IPV, Haemophilus influenzae tip B, vaccin împotriva hepatitei B, vaccin pneumococic, COVID-19), în locuri de administrare diferite.

Vaccinul ROR poate fi administrat concomitent sau cu o lună înainte sau cu o lună după administrarea altor vaccinuri cu virusuri vii (vaccin varicelic, zosterian, rotaviral, împotriva febrei galbene).

Particularităţile vaccinului ROR cu virusuri vii atenuate (denumire comercială M-M-Rvaxpro şi Priorix)

Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I cu vârsta ≥ 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 puţin 4 săptămâni după prima doză.

Contraindicaţii absolute la vaccinul ROR:

- reacţii anafilactice în antecedente la acelaşi vaccin sau la componente ale vaccinului, antecedente de hipersensibilitate la orice vaccinuri rujeolice, urliene sau rubeolice sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv neomicină;
- imunodeficienţă primară sau secundară umorală sau celulară severă, de exemplu: imunodeficienţă combinată severă, hipogamaglobulinemie şi SIDA sau infecţie cu HIV simptomatică sau un procent de limfocite-T CD4+ specific vârstei la copii cu vârsta sub 12 luni: CD4+ < 25%; copii cu vârsta între 12 şi 35 luni: CD4+ < 20%; copii cu vârsta între 36 şi 59 luni: CD4+ < 15%, la adulţi nr. limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm^3.

False contraindicaţii la vaccinul ROR - vaccinarea poate fi efectuată în aceste cazuri:

- persoanele cărora li se administrează corticosteroizi topic, inhalator sau parenteral în doze mici (de exemplu, pentru terapia crizei astmului sau terapia de substituţie). O doză de corticosteroizi imunosupresoare este considerată a fi de 20 mg sau 2 mg/kg greutate corporală pe zi de prednison sau echivalent timp de ≥ 2 săptămâni;
- antecedente heredo-colaterale de imunodeficienţă congenitală sau ereditară - se administrează cu precauţie, doar dacă beneficiile depăşesc riscurile;
- IACRS, afecţiuni acute nonfebrile;
- atopia (rinita, conjuctivita, astmul bronşic, dermatita atopică);
- intervenţii chirurgicale sau stomatologice;
- investigaţii de rutină pentru alte afecţiuni;
- diareea cu afebrilitate;
- alergia la ou;

- bolile neurologice;
- infecţie HIV asimptomatică sau uşor simptomatică;
- test cutanat la tuberculină pozitiv;
- testare simultană cu tuberculină;
- alăptarea;
- antecedente personale sau herodo-colaterale de convulsii sau leziuni cerebrale. Se administrează cu precauţie, doar dacă beneficiile depăşesc riscurile;
- sarcina la contacţii persoanei vaccinate (contact apropiat al persoanei vaccinate cu o persoană cu imunosupresie).

Contraindicaţii temporare la vaccinul ROR:
- sarcina. În plus, sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare;
- tuberculoză activă netratată. Persoanele care se află în tratament pot fi vaccinate;
- discrazii sanguine, leucemii, limfoame de orice tip sau alte neoplasme maligne care afectează sistemele hematopoietic şi limfatic;
- afecţiuni febrile (boli cu febră > 38,5° C);
- imediat posttransplant medular. Pacientul poate fi vaccinat ROR la 24 luni posttransplant medular, dacă subiectul devine imunocompetent;
- vaccinurile viu atenuate nu se administrează la pacienţii cu transplant medular care prezintă sindrom cronic de grefă contra gazdei (SGCG) activ;
- imunodeficienţa tranzitorie (limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm^3);
- terapie imunosupresivă curentă (inclusiv doze mari de corticosteroizi - peste 20 mg/kg corp prednison.

Precauţii:
- în cazul donatorului de celule stem sau transplant organe solide, vaccinarea va fi efectuată cu cel puţin 4 săptămâni anterior donării;
- în cazul primitorului de transplant, atunci când este necesar tratament imunosupresor anterior, vaccinul va fi administrat cu ≥ 4 săptămâni anterior curei imunosupresoare;
- administrarea de produse din sânge care conţin anticorpi antirujeolici, antiurlieni sau antirubeolici, inclusiv preparate cu imunoglobuline, trebuie evitată timp de 1 lună după administrarea unei doze de M-M-RvaxPro, cu excepţia cazului când este considerată esenţială.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:
- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 351 cod (J07BK01): DCI VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie 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, ţesuturi sau celule de origine umană.

II. Administrare:

- administrarea pe cale subcutană sau intramusculară în muşchiul deltoid şi eventual în zona antero-externă a coapsei la copii;
- la pacienţii cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare, vaccinul trebuie administrat doar subcutanat.

Schema de vaccinare:

- Vaccinarea poate fi efectuată peste vârsta de 12 luni prin administrarea a două doze la interval de 4, respectiv 6 - 8 săptămâni, în funcţie de preparatul vaccinal şi recomandările producătorului, dar nu mai puţin de 4 săptămâni între cele două doze.

Particularităţile vaccinului varicelic viu atenuat:

1. Varilrix

- se administrează două doze. A doua doză trebuie administrată, în general, la interval de minimum 6 săptămâni după prima doză;
- este permisă interschimbarea în situaţiile de indisponibilitate în piaţă a unuia dintre medicamente, după cum urmează:

a) la persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conţine virus varicelic poate fi administrată o singură doză de Varilrix;

b) se poate administra o singură doză de Varilrix, urmată de administrarea unei singure doze dintr-un alt vaccin care conţine virus varicelic.

2. Varivax

- la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 12 ani trebuie să existe un interval de cel puţin o lună între administrarea primei şi celei de-a doua doze;
- persoanelor cu vârsta ≥ 13 ani trebuie să li se administreze două doze, la interval de 4 - 8 săptămâni;
- nu există date cu privire la eficacitatea protecţiei sau răspunsurile imune faţă de Varivax la persoane seronegative cu vârsta > 65 de ani;
- necesitatea administrării unor doze de rapel nu a fost încă stabilită.

Contraindicaţii:

- reacţie alergică severă după administrarea unei doze de vaccin varicelic în antecedente sau la o substanţă componente din vaccin;
- imunodeficienţă severă cunoscută (ex: chimioterapie, imunodeficienţă congenitală sau dobândită de diverse cauze, terapie cu produse care induc imunosupresie pe termen lung, pacienţi cu infecţie HIV şi CD4 < 200);
- sarcină în evoluţie.

False contraindicaţii:

- boli acute cu simptome minore, cu sau fără febră;
- reacţii postvaccinare locale de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră de intensitate redusă (până la 38° C) după o primă doză de vaccin;
- dermatită de contact sau alte boli dermatologice cronice cunoscute şi la care medicul specialist opinează că nu există contraindicaţie de vaccinare;
- administrarea de antibiotice;
- perioada de convalescenţă;
- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecţioasă;
- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice;
- pacienţii infectaţi HIV, cu un nivel al CD4 ≥ 200, în absenţa unor simptome clinic manifeste.

Precauţii:

- femeile aflate în perioada vârstei fertile pot efectua vaccinarea în afara stării de graviditate, respectiv anterior sarcinii sau imediat postpartum dacă prezintă absenţa imunităţii faţă de infecţia cu virusul varicelic, inclusiv dacă alăptează. Femeile trebuie să evite o sarcină/o nouă sarcină timp de 1 lună după fiecare doză de vaccin împotriva varicelei;
- evitarea pe cât posibil a contactului imediat după vaccinare cu următoarele persoane: care prezintă imunosupresie severă; femei în perioada gravidităţii care nu au avut varicelă în antecedente sau nu au fost vaccinate; nou-născuţi ale căror mame nu au avut varicelă sau nu au fost vaccinate;
- administrare recentă (sub 12 luni) de imunoglobuline - intervalul minim depinde de produs;
- boli acute în evoluţie cu simptome importante în prezenţa sau absenţa febrei;
- boli cronice în perioada de decompensare.

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului, doza ce urmează a fi administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2° C - 8° C.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 355 cod (J07BM03): DCI VACCIN PAPILOMAVIRUS

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii*), cu sau fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. persoane (de ambele sexe) cu vârsta ≥ 11 ani şi < 19 ani;
2. femei cu vârsta ≥ 19 ani şi ≤ 45 ani.

---

*) Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaţionale care beneficiază de prescrierea, eliberarea şi decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunităţii active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile.

II. Administrare:

1. Mod de administrare:

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidiană a braţului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeaşi seringă cu niciun alt vaccin şi soluţie. Dacă vaccinul trebuie administrat în acelaşi timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injectare.

Se recomandă continuarea schemei de vaccinare cu acelaşi tip de vaccin cu care s-a iniţiat schema.

2. Schema de vaccinare cu vaccin papilomavirus uman 9-valent (denumire comercială Gardasil 9):

Se recomandă ca prima administrare a vaccinului să se realizeze până la vârsta de 14 ani.

Vaccinul se poate administra în următoarele scheme:

a) persoane cu vârsta de 11 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei administrări: schema cu 2 doze (0, 6 - 13 luni). A doua doză trebuie administrată într-un interval de 6 până la 13 luni după prima doză;

b) persoane cu vârsta de 15 ani şi peste la momentul primei administrări:

Se utilizează schema cu 3 doze (0, 2 şi 6 luni).

A doua doză trebuie administrată la cel puţin o lună după prima doză.

A treia doză trebuie administrată la cel puţin 3 luni după cea de-a doua doză.

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.

NOTĂ:

Pentru persoanele cu vârsta ≥ 18 ani, dar < 19 ani la momentul primei administrări, se poate elibera reţeta pentru toate cele 3 doze necesare pentru efectuarea schemei complete.

Pentru femeile cu vârsta ≥45 ani, dar mai mică de 46 ani la momentul primei administrări, se poate elibera reţeta 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. Contraindicaţii absolute:

- istoric de reacţie alergică severă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi;
- istoric de reacţie alergică severă după administrarea anterioară de vaccin papilomavirus uman.

4. Contraindicaţii temporare:

- nu se administrează pe perioada sarcinii;
- boli acute febrile.

5. False contraindicaţii:

- prezenţa unei infecţii minore, cum este o infecţie uşoară a tractului respirator superior;
- convalescenţa după infecţii;
- tratamentul cu antibiotice;
- test citologic cu modificări;
- alăptarea;

- administrarea de contraceptive orale;
- diagnostic de cancer provocat de HPV.

Vaccinarea antiHPV cu 2 sau 3 doze, în funcţie de vârstă, se recomandă la persoanele cu imunosupresie (indiferent de cauză) care nu prezintă contraindicaţii relative sau absolute la momentul vaccinării.

6. Precauţii:

- la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare pot apărea sângerări după administrarea intramusculară;
- la persoanele cu imunosupresie este posibil că răspunsul imun după vaccinare să nu fie la titruri înalte de anticorpi.

Se va avea în vedere respectarea riguroasă a lanţului de frig.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să aibă contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV, să înregistreze administrarea vaccinului și să raporteze RAPI."

DCI: ENTECAVIRUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 107, cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM

Indicaţii

Pacienţii cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o., la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudina)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare nRăspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108, cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	-	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: CASPOFUNGINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 109, cod (J010D): DCI CASPOFUNGINUM

Indicaţii

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact	1
2) Contact fără proceduri invazive	2
3) Contacte repetate cu proceduri invazive	3

- B. Tratament AB:

1) Fără AB	1
2) Cu AB în antecedente	2

- C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi	1
2) Vârstnic cu comorbidităţi	2

3) Pacient imunodeprimat: 3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu Caspofungin şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi.

DCI: VORICONAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 110, cod (J012B): DCI VORICONAZOLUM

Indicaţii

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact	1
2) Contact fără proceduri invazive	2
3) Contacte repetate cu proceduri invazive	3

- B. Tratament AB:

1) Fără AB	1
2) Cu AB în antecedente	2

- C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi	1

2) Vârstnic cu comorbidităţi	2
3) Pacient imunodeprimat: - AIDS - BPOC - Cancer - BMT	3
	sau 3

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate şi suspensie):
  - Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi
  - Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

DCI: ACIDUM CLODRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 117, cod (L001C): DCI ACIDUM CLODRONICUM

I. INDICAŢII TERAPEUTICE:

Administrare orală:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,
- Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne

Administrare în perfuzie i.v.:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

II. DOZE şi MOD DE ADMINISTRARE:

Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priză unică.

Dacă este necesar doza se poate creşte, ceea ce depăşeşte 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficienţă renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Uşoară	50 - 80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30 - 50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

Pentru administrare în perfuzie i.v.:

- 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluţie perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puţin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).
- la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienţei renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micşorarea dozei, cu (%)
Uşoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

III. CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonaţi
- Hipocalcemia
- Pacienţi trataţi cu bifosfonaţi la care s-a raportat osteonecroza

IV. PRESCRIPTORI: iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: MITOXANTRONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 118, cod (L001G): DCI MITOXANTRONUM

Indicaţiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

- forma secundar progresivă a SM
- în cazul eşecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (şi de către alte autorităţi naţionale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluţiei SM

Efectele dovedite ale produsului:

- scade frecvenţa puseelor şi/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacţiilor adverse importante
    - hematologice
    - cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicaţia terapeutică şi evaluarea clinică şi biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

- 12 mg/m² suprafaţă corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doză maximă cumulativă de 140 mg/m² suprafaţă corporală
- în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcţiei cardiace, HLG şi funcţiei hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluţiei SM. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicaţiei şi a supravegherii siguranţei şi eficacităţii tratamentului.

DCI: BENDAMUSTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Tratamentul de primă linie la pacienţii cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conţine fludarabină.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptarea
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)
- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl)
- Intervenţii chirurgicale majore cu mai puţin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- Infecţii, în special cele care implică leucopenie
- Vaccinare împotriva febrei galbene

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu bendamustin trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Administrare în monoterapie - 100 mg/m² suprafaţă corporală în zilele 1 şi 2, la intervale de 4 săptămâni

Mod de administrare

- perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute
- reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

Ajustarea dozelor

- **Toxicitate hematologică**
  - Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor şi/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/µl, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/µl.
  - Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite şi trombocite este atinsă după 14 - 20 zile, cu regenerare după 3 - 5 săptămâni.

- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

- **Toxicitate non-hematologică**
  - Reducerea dozei trebuie făcută în funcţie de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.
  - În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.
  - În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.
  - **insuficienţa hepatică**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
  - **insuficienţa renală**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut
  - Pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
  - În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 şi 2 a ciclului respectiv de tratament.

V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

- **Mielosupresie.**
  - În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei şi neutrofilelor, cel puţin săptămânal.
  - Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/µl şi/sau trombocite > 100000/µl.
- **Infecţii.**
  - Pacienţii cu neutropenie şi/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuşi la infecţii, unele grave şi chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) şi citomegalovirusul (CMV)]
  - Pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a tratamentului pentru semne şi simptome respiratorii şi sfătuiţi să raporteze cu promptitudine apariţia semnelor de infecţie (febră sau simptome respiratorii, etc.).
- **Reactivarea hepatitei B.**
  - Reactivarea hepatitei B la pacienţii purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficienţă hepatică acută sau au avut un efect letal.
  - Pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia cu VHB înainte de iniţierea tratamentului;
  - Pacienţii cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) şi pacienţii care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecţiei cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultaţi de specialişti în boli hepatice şi în tratamentul hepatitei B.
  - Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB, pe toată durata tratamentului şi timp de mai multe luni după terminarea acestuia.
- **Reacţii cutanate.**
  - Pot apărea erupţii cutanate tranzitorii, reacţii toxice cutanate şi exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.
  - Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.

- Reacţiile cutanate pot fi progresive şi pot creşte ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
- Dacă reacţiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
- În cazul reacţiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

- **Pacienţi cu tulburări cardiace.**
  - În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentraţia potasiului seric; când valoarea K+ < 3,5 mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu şi trebuie efectuată ECG.
- **Sindromul de liză tumorală (SLT).**
  - Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină şi, fără intervenţie terapeutică, poate duce la insuficienţă renală acută şi deces.
  - Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentraţiilor de potasiu şi acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol şi rasburicaza).
  - Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină şi alopurinol.
- **Anafilaxie.**
  - În general, simptomele sunt uşoare (febră, frisoane, prurit şi erupţii cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacţii anafilactice şi anafilactoide severe.
  - Pacienţii trebuie întrebaţi despre simptome sugestive ale reacţiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.
  - La pacienţii care au prezentat anterior reacţii adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacţiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi.
  - Pacienţii care au prezentat reacţii de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retrataţi.
- **Contracepţie.**
  - Clorhidratul de bendamustină este teratogen şi mutagen.
  - Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.
  - Pacienţii de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul şi până la 6 luni după tratament. Aceştia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potenţialului de apariţie a infertilităţii ireversibile.
- **Interacţiuni medicamentoase**
  - Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potenţa efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei şi/sau al medicamentelor administrate concomitent.
  - Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanţă al pacientului sau care diminuează funcţia medulară.
  - Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
  - Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, şi creşte riscul de infecţie, care poate duce la deces. Acest risc

este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.
  - Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potenţial de interacţiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacină, aciclovir şi cimetidină.
- **Sarcina.**
  - Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar; în această situaţie sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut şi trebuie monitorizate cu atenţie.
  - Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.
- **Fertilitatea.**
  - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât şi în timpul tratamentului cu bendamustină.
  - Bărbaţii care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiţi să nu conceapă un copil în timpul tratamentului şi timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilităţii apariţiei infertilităţii ireversibile, înainte de iniţierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.
- **Alăptarea.**
  - Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.
  - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

VI. REACŢII ADVERSE

Cele mai frecvente reacţii adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:
- reacţii adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
- reacţii de toxicitate dermatologică (reacţii alergice),
- simptome constituţionale (febră),
- simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături).

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Înaintea începerii tratamentului:
- examen clinic
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice
- ECG

Pe parcursul tratamentului:
- examen clinic:
  - semne şi simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:

- febră
- sindrom hemoragic
- semne şi simptome respiratorii
- erupţii cutanate,
- greţuri, vărsături
- icter, etc

- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice - periodic la indicaţia medicului
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice - la indicaţia medicului
- ECG - la indicaţia medicului

VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficienţa tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei - şi
- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul se iniţiază de către medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală (după caz).

DCI: CLOFARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 130, cod (L01BB06): DCI CLOFARABINUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- leucemia limfoblastică acută (LLA)

II. INDICAŢIE

- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)
- la copii şi adolescenţii cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului iniţial
- care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,
- după primirea a cel puţin două regimuri anterioare şi
- pentru care nu există o altă opţiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

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

Copii şi adolescenţi:

- Doza recomandată este de 52 mg/mp de suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.
- Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, NAN ≥ 75 x 10^9/l) şi revenirea la normal a funcţiei organelor.
- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienţii care prezintă toxicitate semnificativă

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape la pacienţii care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă şi numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienţii care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcţia renală şi hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ şi după tratament.
    - Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creştere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.

- Statusul funcţiei respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor şi greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum şi imediat după încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE:

- la pacienţii la care nu apare o ameliorare hematologică şi/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile şi riscurile potenţiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.
- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul şi după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viaţa în pericol)

V. PRESCRIPTORI: medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

DCI: NELARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 131, cod (L01BB07): DCI NELARABINUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) şi
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T),
- care nu au răspuns sau au suferit o recădere
- în urma tratamentului cu cel puţin două linii de chimioterapie.

III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament) - Doze

- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.
- Doza recomandată de nelarabină pentru adulţi este de 1500 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 şi 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Doza recomandată de nelarabină pentru copii şi adolescenţi (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienţii cu vârsta sub 4 ani.

Mod de administrare:

- Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă şi administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienţii adulţi şi cu durata de o oră la copii şi adolescenţi.

Ajustarea dozelor:

- Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).
- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicităţi, inclusiv toxicitatea hematologică.
- Numărul de pacienţi cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit faţă de pacienţii mai tineri.
- Nelarabina nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală sau cu insuficienţă hepatică.

Perioada de tratament

- Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

- Se recomandă ca pacienţii care primesc tratament cu nelarabină să fie observaţi atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.
- Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienţii cu insuficienţă renală trebuie atent monitorizaţi pentru apariţia reacţiilor toxice.
- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienţilor cu risc de sindrom de liză tumorală.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Eficienţa terapiei se evaluează până la:

- apariţia unui răspuns complet (numărul de blaşti la nivel medular ≤ 5%, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
- până la apariţia unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt:

- la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

A. Forma farmaceutica cu administare subcutana

I. Indicaţie:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare

II. Criterii de includere:

1. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaşti medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaşti medulari, fără boală mieloproliferativă şi neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare, conform sistemului internaţional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

1. Dozare şi mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.

Doza iniţială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m^2** de suprafaţă corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză** de **21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienţilor trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.

2. <u>Durata tratamentului:</u>

Se recomandă ca pacienţilor să li se administreze cel puţin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eşecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

3. <u>Monitorizarea tratamentului:</u>

a. <u>Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic</u> trebuie investigate:

- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
- **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.
- **funcţia hepatică**
- **funcţia renală**
- **semnele şi simptomele de hemoragie** (gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. <u>Investigaţii pe parcursul tratamentului</u>

- **hematologie - sânge periferic**
- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)
- tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie
- **hematologie - măduvă osoasă**
- aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului
- **biochimie**
- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **hemostază** - la indicaţie
- **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicaţie
- **bacteriologie**

- hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8º C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3º C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicaţie
- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârşitul tratamentului de inducţie

- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârşitul tratamentului

- **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

4. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaşti sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenţa imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/şi moleculare, unde este cazul).

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidina. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul **reacţiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.

VI. Prescriptori

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

B. Forma farmaceutica cu administrare orala

I. 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 exludere. 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 perioada de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile trebuie luată în considerare **în cazul recidivei LMA** unde procentul de blști 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 aparitie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce neutrofilele, repectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, cand se reia ciclul de tratament la aceeasi doza.
  - La aparitia în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomanda intreruperea tratamentului pana ce neutrofilele, repectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, cand se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
  - Daca pacientul continua sa manifeste semne de toxicitate dupa reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,

- Daca toxicitatea persista sau reapare dupa reducerea dozei si 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 aparitie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, cand se reia ciclul de tratament la aceeasi doza.
  - In cazul reaparitiei toxicitatii se recomanda intreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, cand se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
  - Daca pacientul continua sa manifeste semne de toxicitate dupa reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
  - Daca toxicitatea persista sau reapare dupa reducerea dozei si 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.

In 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 blști 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 orala **nu trebuie utilizata în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrata **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) ≤ 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 LVSN) și severă (BT > 3 × 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 sinergice.

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 eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și că trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacții adverse** au fost in ordinea frecventei: greața, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipația, trombocitopenia, durerile abdominale, infecțiile tractului respirator, artralgiea, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităților și pneumoniea.

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%)1, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)4.

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 intrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Azacitinina forma orala trebuie întrerupt dacă procentul de blști 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 catre medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie si oncologie (după caz).”

DCI: DECITABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 133, cod (L01BC08): DCI DECITABINUM

I. INDICAŢII: **leucemie acută mieloidă**

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienţi adulţi, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) - care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.
- insuficienţă cardiacă congestivă severă
- boală cardiacă instabilă clinic

IV. TRATAMENT- Doze şi mod de administrare:

- Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.
- Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/mp suprafaţă corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).
- Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 20 mg/mp, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depăşească 100 mg/mp.
- În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
- Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcţie de răspunsul clinic al pacientului şi de toxicitatea observată.
- Se recomandă ca pacienţii să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.
- Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absenţa progresiei evidente.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia şi reacţiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia şi neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum şi reluarea acestuia după stabilizarea reacţiilor adverse
- Monitorizarea funcţiei hepatice şi renale

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

- Răspunsul la terapia de inducţie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.
- În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.
- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaşti < 5%, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creştere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament şi trebuie avute în vedere opţiuni terapeutice alternative la decitabina

V. PRESCRIPTORI: medici din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM)

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

I. INDICAŢIE:

A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

A.1. DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastazat (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 COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt consideraţi candidaţi pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină şi irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) şi anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior

DCI COMBINATII (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 cat si tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

II. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Pentru indicatia de la pct. A

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicaţie pentru unele dintre acestea:
  - chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
  - terapie ţintită molecular: inhibitori EGFR şi terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani

- Statusul de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvanţă, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 12 luni de finalizarea acestuia.

2. Pentru indicația de la pct. B

- Diagnostic de neoplasm gastric in stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente(*) incluzand chimioterapie pe baza de fluoropirimidina, saruri de platina, taxani sau irinotecan si terapia țintită asupra (HER2) daca pacientul este HER2 pozitiv si /sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 daca terapiile sunt disponibile si pacientii eligibili (daca nu exista contraindicatii pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

(*) Pot fi luate in calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanta, (chimioterapie sau chimioradioterapie) daca progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut in mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

- Vârsta > 18 ani
- Status de performanță ECOG 0, 1
- Progresie dupa cel putin 2 linii de tratament sau pacientii care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienti care au inregistrat progresie intr-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficienţa renală severă
- Insuficienţa hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

III. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulţi, atât pentru indicația de la pct A cât și pentru indicația de la pct. B este de 35 mg/m^2/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 şi în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Atunci când DCI COMBINAŢII (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 funcţie de suprafaţa corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depăşească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)

Doza de iniţiere	SC (m^2)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrate de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m^2	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Mod de administrare
DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineaţă şi de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate
Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m^2 de două ori pe zi. După scădere, creşterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariţiei toxicităţii hematologice şi/sau non-hematologice, pacienţii trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare şi scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 şi 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere şi reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare[a])
Neutrofile	$< 0,5 \times 10^9$/l	$\geq 1,5 \times 10^9$/l
Trombocite	$< 50 \times 10^9$/l	$\geq 75 \times 10^9$/l

[a]) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariţie a reacţiilor adverse hematologice şi non-hematologice

Reacţie adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
Neutropenie febrilă CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 (< 0,5 x 10^9/l) sau trombocitopenie (< 25 x 10^9/l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână	Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referinţă. La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m^2/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4)
întârziere în începerea următorului ciclu de tratament • CTCAE*) Reacţii adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepţia greţurilor şi/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m^2/doză, administrată de două ori pe zi. Nu creşteţi doza după ce aceasta a fost redusă.

*) Criterii utilizate pentru terminologia reacţiilor adverse.

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)

Doza redusă	SC (m^2)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrate de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m^2 la 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m^2 la 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	< 1,10	25[a])	2[a])	1[a])	50[a])
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m^2 la 20 mg/m^2					
20 mg/m^2	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25[a])	2[a])	1[a])	50[a])
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70

	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

[a]) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienţii trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineaţa şi 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienţi
Insuficienţă renală
Insuficienţă renală uşoară (CrCl între 60 şi 89 ml/min) sau insuficienţă renală moderată (CrCl între 30 şi 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

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 (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 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
Insuficienţă renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal
Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Insuficienţă hepatică uşoară
Nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.
Insuficienţă hepatică moderată sau severă
Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată sau severă (Grupele C şi D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidenţă mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Proteinurie. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandeletelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului
Toxicitate gastro-intestinală
DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creştere a incidenţei toxicităţii gastro-intestinale, incluzând greaţă, vărsături şi diaree.
Pacienţii care prezintă greaţă, vărsături, diaree şi alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizaţi atent şi, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente

antiemetice, antidiareice, precum şi alte măsuri cum este tratamentul de substituţie hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea şi/sau reducerea).

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea şi siguranţa la pacienţi cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă
Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului şi până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)şi până la 6 luni după tratament. Bărbaţii care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 6 luni tratament.

Sarcina
Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliţii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
Fertilitatea
Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilităţii la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilităţii feminine sau masculine.

Intoleranța la lactoză. DCI COMBINATII (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 obţinut anterior iniţierii terapiei, precum şi un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicităţii.

Tratamentul nu trebuie început dacă:

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este < 1.5×10^9/l,
- valoarea trombocitelor este < 75×10^9/,
- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecţii grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent şi, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice şi G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

V. **PRESCRIPTORI:** medici în specialitatea Oncologie Medicală."

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)

A. Cancer de sân metastatic

I. Indicația terapeutica

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 eficace și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. **Criterii de includere:**
   - Pacienti 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^3.

III.Tratament

Doza si mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentratia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentratia de 6 mg/ml.
Doza recomandată este de 260 mg/m^2, administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului se 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^3 timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului, doza trebuie redusă la 220 mg/m^2 pentru administrările ulterioare. În urma reapariției neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m^2. Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1500 celule/mm^3. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.

IV. Contraindicatii:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale > 1,5 și ≤ 5 x LSN și AST ≤ 10 x 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 eficacitatii terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm3 , iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm3

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 şi/sau clinic);
- toxicităţi inacceptabile

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

B. <u>Adenocarcinom pancreatic metastatic</u>

I. Indicația terapeutica

In 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:**
   - Pacienti adulți cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boala – boala metastazată confirmat imagistic / histopatologic
   - Număr absolut de granulocite de minimum 1500 (x 106 /l) şi un număr de trombocite de 100000 (x 106 /l) (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

2. **Criterii excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

III. Tratament

Doze si mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentratia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentratia 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^3)**		**Număr de trombocite (celule/mm^3)**	**Doza de paclitaxel**	**Doza de gemcitabină**
Ziua 1	< 1500	SAU	< 100000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
Ziua 8	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:					
Day 15	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu nivelul de dozare din ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari (LEU) SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:					

Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU 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 SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:				
Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 2 niveluri de dozare de la dozele din ziua 1
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; LEU=leucocite

Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic

Reacții adverse la medicament (RAM)	Doza de paclitaxel	Doze de gemcitabină
Neutropenie febrilă: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și NAN ≥ 1500; se reia la următorul nivel inferior de dozare[a]	
Neuropatie periferică: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare[a]	Se tratează cu aceeași doză
Toxicitate cutanată: de gradul 2 sau 3	Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare[a]; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă	
Toxicitate gastrointestinală: Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare[a]	

[a]Vezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

IV. Contraindicatii:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pentru paclitaxelum și gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene şi alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienţilor trataţi cu gemcitabine

Este necesară prudenţă deosebită, în special la pacienţii care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace şi/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm3 , iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm3

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 şi/sau clinic);
- toxicităţi 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. <u>În asociere cu Atezolizumab sau Pembrolizumab</u>

Pentru indicații, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.”

DCI CABAZITAXELUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 135, cod (L01CD04): DCI CABAZITAXELUM

I. Indicaţie

CABAZITAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior după o schemă de tratament conţinând docetaxel.

II. Criterii de includere

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)
3. Rezistenţă la "castrare" sau hormonorezistenţă
4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel
5. ECOG 0-2
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alţi taxani sau la polisorbat 80 sau la oricare dintre excipienţi.
2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm3.
3. Insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

IV. Mod administrare

Utilizarea CABAZITAXELUM trebuie efectuată numai în unităţi specializate în administrarea medicamentelor citotoxice şi numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilităţi şi echipamente pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială şi bronhospasmul.

Premedicaţie

Premedicaţia recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puţin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXELUM, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul şi severitatea reacţiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) şi
- antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată şi se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.
Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicaţiile, cum este insuficienţa renală.

Doze
Doza **recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m2** administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

Ajustarea dozelor - conform informaţiilor din RCP.
Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.
Riscul de neutropenie:
Neutropenia este cea mai frecventă reacţie adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înaintea unui nou ciclu de cabazitaxel, cât şi la 6 - 8 zile după administrarea acestuia.
Pacienţilor trataţi cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociaţiei Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) şi/sau ghidurilor instituţionale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicaţiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienţii cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanţă slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutriţional deficitar sau alte comorbidităţi grave) care îi predispun la un risc crescut de complicaţii ale neutropeniei prelungite.

V. Grupe speciale de pacienţi
Pacienţi cu insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudenţă şi sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranţei, trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m2.
La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 şi ≤ 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m2.
Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN).

Pacienţi cu insuficienţă renală
Cabazitaxelul este excretat în proporţie foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, care nu necesită şedinţe de hemodializă. Pacienţii care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min şi 1,73 m2) trebuie trataţi cu precauţie şi monitorizaţi cu atenţie pe parcursul tratamentului.

Vârstnici
Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienţi vârstnici.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienţii necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

Copii şi adolescenţi
Cabazitaxel nu prezintă indicaţie relevantă la copii şi adolescenţi. Siguranţa şi eficacitatea cabazitaxel la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite

VI. Monitorizare

- Imagistic: va fi evaluat răspunsul la tratament, prin tehnici de diagnostic imagistic de înaltă performanţă (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 şi 6 luni, în funcţie de decizia medicului curant
- Biologic: valori hematologice şi biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă - în opinia medicului curant. Va fi efectuat un set minim de analize înainte de fiecare administrare a cabazitaxel-ului (hemograma, creatinina, GOT, GPT, glicemie).
- PSA va fi monitorizat periodic, la intervale cuprinse între 1 şi 3 luni, în funcţie de decizia medicului curant

VII. Prescriptori
Iniţierea şi continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI **TRABECTEDINUM**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 136, cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM

I. Indicaţii:

a) Tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcoame de ţesuturi moi în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;
b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilata (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

II. Criterii de includere:

a) Liposarcoame şi leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eşecul tratamentului cu antracicline şi ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină
b) Vârstă > 18 ani
c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere:

a) Alte tipuri de sarcoame de părţi moi (cu excepţia celor precizate mai sus)
b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline
c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.
d) Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
e) Alăptare
f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

IV. Posologie

a) Sarcoame de ţesuturi moi: 1,5 mg/m^2 suprafaţă corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni
b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m^2 suprafaţă corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m^2), la 3 săptămâni.

Doza iniţială DLP se va face cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

V. Monitorizare

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluţia bolii (la 3 - 6 luni).

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
b) Trombocitopenie sub 25.000/mm^3
c) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN

d) Creşterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21
e) Orice reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (greaţă, vărsături, astenie, etc.)

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

	Sarcoame de ţesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedin	Trabectedin	DLP
Doza iniţială	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
Prima reducere	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
A doua reducere	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Reescaladarea dozei nu este permisă.

<u>Atenţionări:</u>

- Insuficienţa hepatică
- Insuficienţa renală
- Neutropenia şi trombocitopenia
- Greaţă şi vărsături
- Rabdomioliza şi creşterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice
- Reacţii la locul de injectare
- Reacţii alergice
- Disfuncţia cardiacă (monitorizare FEVS)
- Alte reacţii

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:

1. Progresia bolii
2. Deces
3. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile
4. Decizia medicului.
5. Decizia pacientului.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti de oncologie medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 367 cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM

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

Reactie adversă	Modificarea dozei
Trombocitopenie și/sau neutropenie	
NAN<1,0 x 10^9/l și/sau numarul de trombocite <50 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea asciminib până când NAN≥1 x 10^9/l și/sau numărul de trombocite≥50 x 10^9/l. Dacă se rezolvă: – În interval de 2 săptămâni: se reia la doza inițială. – După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă. Pentru trombocitopenie și/sau neutropenie severe recurente, se oprește administrarea asciminib până la NAN≥1 x 10^9/l și trombocite≥50 x 10^9/l, apoi se reia la doză redusă.
Creșterea asimptomatică a amilazei și/sau lipazei	
Creștere >2,0 x LNS	Se întrerupe administrarea asciminib până când <1,5 x LNS. – Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doza redusă, se întrerupe definitiv. – Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare

	pentru a se exclude pancreatita.
Reacții adverse de natură non-hematologică	
Reacții adverse de gradul 3 sau peste[1]	Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad. – Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă. – Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.
NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară [1] Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru 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 si 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 si 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 si 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 vârfurilor .

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială și alți factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați și gestionati 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

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de
malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Monitorizarea răspunsului

- Definirea răspunsului la tratament 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. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM

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 anaplazic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK
2. monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratati anterior cu crizotinib

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de CPNMC confirmat histopatologic, in stadii avansate de boala
- 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
- Fara tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicatia 1
  Tratament anterior cu crizotinib pentru indicatia 2
- Funcțiile - medulară (hematogenă), hepatică şi renală adecvate in opinia medicului curant
- Status de performanțăECOG 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 indicatia 2 sunt eligibili si pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu conditia ca acestia sa fie stabili neurologic si 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 30mg, 90mg si 180mg.

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 utilizeaza pachetul de initiere (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 in funcție de apariția reacțiilor adverse sunt prezentate în detaliu in 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 (RFGe) ≥ 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 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 performanta*** (CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4-5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atat pentru confirmarea stadiului avansat de boala cat si ca investigație de referință pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- ***Analize – hematologie si biochimie***, precum si eventuale ***alte investigații***

funcționale sau invazive, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic si biologic al pacientului, precum si pentru evidențierea anumitor comorbidități care pot creste 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 performanta*** (computer tomograf – de rutina si, mai rar, examen PET-CT), ***la fiecare 2-6 luni.***
- Hematologia si biochimia de rutina (in 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 frecventa a tensiunii arteriale, etc)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brigatinibum

a) **Progresia bolii** – dovedita imagistic, poate fi criteriu pentru întreruperea tratamentului, daca pacientul nu prezinta beneficiu clinic. ***Tratamentul poate fi continuat***, in prezenta progresiei radiologice, daca in opinia medicului curant ***exista beneficii clinice*** (menținerea calității vieții pacientului)
b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv), ***la latitudinea medicului curant***
c) Decizia medicului, explicata, înțeleasă si acceptata 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 poziţiei nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB

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 ≥ 3 ani si < 18 ani și suprafața corporală ≥ 0.55 m^2 care sunt capabili să înghită întreaga capsulă.*
- Diagnostic de **neurofibrom plexiform (NP)**** simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă*** inoperabil**** din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

* Înaintea recomandării medicamentului trebuie efectuat testul de 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 puţin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotenţă funcţională) **SAU c**opii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de a dezvolta morbidităţi – leziunile cervicale şi de la nivelul extremităţii cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresiuni ale rădăcinilor nervoase şi afectare funcţională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităţilor care produc hipertrofia membrelor şi impotenţa funcţională, leziuni care pot deveni dureroase.

**** Prezența unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanțială.

Notă.

Înaintea inițierii tratamentului:

- Pacienţii trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate
- Pacienţii trebuie să aibă funcţie cardiacă normală (fracția de ejecție peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) si sa nu fi avut boala cardiaca in antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficienta cardiaca), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă
- Pacienții trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/µl, numărul de trombocite peste 100.000/ µl 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 m2 sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).

Tabel 1 – Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei

Vârstă	Nivelul seric maxim al creatininei (mg/dl)
Sub 5 ani	0,8
5-10 ani	1
10-15 ani	1,2
Peste 15 ani	1,5

- Pacienţii de vârstă fertilă sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive

- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la iniţiere şi la controalele ulterioare

- Pacienţii şi aparţinătorii legali trebuie să semneze consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

2. Criterii de excludere:

- Refuzul pacienților si aparținătorilor legali de a semna consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- Insuficienta cardiaca grad III-IV NYHA
- Insuficiență hepatică severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați in RCP
- Boală sistemică severa sau necontrolata (instabila sau necompensata respiratorie, cardiaca, hepatica, renala, infectie activa inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal
- Vârstă fertilă si nu se folosesc mijloace contraceptive
- Sarcină sau alăptare
- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcționat împotriva tumorii
- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesita sau urmeaza deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie
- Necesitatea efectuării unei interventii chirurgicale elective pentru neurofibrom plexiform in primele 3 luni de la initierea 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 si 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/m2 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 funcţie de suprafaţa corporală*

0,55 – 0,69 m^2	20 mg dimineața și 10 mg seara
0,70 – 0,89 m^2	20 mg de două ori/zi
0,90 – 1,09 m^2	25 mg de două ori/zi
1,10 – 1,29 m^2	30 mg de două ori/zi
1,30 – 1,49 m^2	35 mg de două ori/zi
1,50 – 1,69 m^2	40 mg de două ori/zi
1,70 – 1,89 m^2	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m^2	50 mg de două ori/zi
* Doza recomandată pentru pacienții cu suprafață corporală mai mică de 0,55 m^2 nu a fost stabilită.	

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.

1. **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.

2. **Vărsături.** Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

3. 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[a] (mg/de două ori pe zi)**	**Prima reducere a dozei (mg/doză)**		**A doua reducere a dozei (mg/doză)[b]**	
		Dimineața	**Seara**	**Dimineața**	**Seara**
0,55 – 0,69 m^2	20 mg dimineața și 10 mg seara	10	10	10 o dată/zi	
0,70 – 0,89 m^2	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m^2	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m^2	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m^2	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m^2	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m^2	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m^2	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 ejecție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥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 epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La 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 mg/m^2 de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m^2 de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m^2 de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m^2 de două ori/zi (Tabelul 5).

Tabelul 5 – Doza recomandată pentru a obține un nivel de 20 mg/m^2 sau 15 mg/m^2 de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m^2 de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m^2 de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m^2	10	10	10 mg o dată/zi	
0,70 – 0,89 m^2	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m^2	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m^2	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m^2	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m^2	35	30	25	25

1,70 – 1,89 m^2	35	35	30	25
≥ 1,90 m^2	40	40	30	30

Modificarea dozei în caz de 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^2 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.

Modificarile 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).

Cresterea nivelului creatinkinazei serice (CK) este de obicei asimptomatica sau poate sa asocieze mialgii si nu impune modificari ale dozelor de tratament.
Modificările dozei în caz de reactii adverse dependente de doza
Daca pacientul experimenteaza o reactie adversa depedent de doza se va intrerupe medicatia. Daca la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectiva reacție adversă este reclasificata ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicatiei, dar doza va fi scazută cu 20%. Daca 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
Erupția cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Erupția 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 utilizeză 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.
- In cazul pacienților de sex feminin trebuie efectat un test de sarcină înainte de inițierea tratramentului 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 eficacităţii 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 obiectivata de către medicul prescriptor.
- Apariția unei toxicități inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracției de ejecție 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 intrerupe 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 dupa 2 reduceri ale dozelor.

- Dacă pacientul decide ca vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fară a afecta deciziile terapeutice ulterioare
- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor
- Sarcina
- Lipsa de complianța a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturile medicului.

VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru cu experiență pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

Tratamentul cu Selumetinib trebuie **inițiat** în condiţiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală şi de urmărire periodică, fiind **asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru 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 in specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienții adulți la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct.2).**

Anexa 1

Monitorizare*	La iniţierea 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
Examen clinic Examen clinic general, neurologic, oncologic Parametri de creştere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafața corporală	X	X	X	X	
Analize de laborator Hemoleucograma Frotiu de sânge periferic şi reticulocite Transaminaze (TGO, TGP, GGT) Bilirubină totală, directă, indirectă Fosfataza alcalină Proteinele totale Albumină Profil coagulare Uree Creatinină Acid uric Ionogramă	X	X**	X	X	

Dozarea CK totală şi fracţiuni 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)	
Evaluare cardiologică Ecocardiografia cu calcularea FEVS Electrocardiograma	X X	 X	X X	X*** X	
Evaluarea oftalmologică Acuitate vizuală Examenul fundului de ochi Câmp vizual	X				X****
Imagistică (Imagerie prin rezonanță magnetică= IRM 1,5T)	X			X	X (maxim la 2 ani)

* se poate realiza oricând apar reacţii adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic

** lunar în primele 6 luni de tratament

*** la 3-6 săptămâni, până la normalizarea funcţiei cardiace dacă tratamentul se înterupe datorită scăderii fracţiei de ejecţie ca urmare a administrării de Selumetinib

****anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/ la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/ dacă se constată detașarea epiteliului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va înterupe tratamentul şi pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 368 cod (L01EH03): DCI TUCATINIBUM

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 condiţii de siguranţă;
- cancer mamar HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in 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.

Atenţionări şi precauţii 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 ≥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 <30ml/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 eficace în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament. De asemenea, pacienților de sex masculin cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficace 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

Nivelul dozei	Doza de Tucatinib
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[1]

[1]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:
- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi 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. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM

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 exludere

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 utilizarii 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 si non-hematologice, de gradul 3 și peste se întrerupe administrarea dozelor de Fedratinib până la remiterea la ≤gradul 2, respectiv la ≤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:

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 ≥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,	Se oprește tratamentul cu Fedratinib și se administrează imediat

indiferent de concentrațiile de tiamină	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 antiemeticelor 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 x 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, si non-hematologice, 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 intrerupere a tratamentului

Se oprește tratamentul cu Fedratinib la latitudinea medicului la recurența toxicității hematologice de gradul 4. Deasemenea, se opreste tratamentul in 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 iniţiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie si oncologie (după caz).”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 289 cod (L01EK03): DCI TIVOZANIBUM

I. Indicația terapeutică – Carcinom celular renal:

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 in tratament

- vârsta ≥ 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 (boala recidivată/metastatică):
  - care nu au primit tratament sistemic anterior cu VEGFR si mTOR
  - dupa 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
- insuficienta hepatica severa

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 administreaza 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 si in cazul refuzul pacientului de a continua terapia.

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutica:

- 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 bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen si pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate in ultimele 3 luni)

Monitorizarea răspunsului la tratament si a toxicității:

- Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi 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, pana la :

- Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din 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 (≥ 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 bilirubinemiei. 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 mangetică (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 electrocardiogramelor 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 chirugicale 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, diarea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar și hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 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 si de către medicii de familie desemnaţi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

Leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) :

- Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.
- Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL):

- ca tratament de primă linie:
  - în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
  - în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*;
  - în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
  - în asociere cu obinutuzumab la pacientii fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*.

** inclusiv pacienti cu status IGHV nemutat*

- pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- sarcină[1] ;
- alăptarea;
- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C.

[1] Criteriu relativ de excludere, doar dupa o analiza atenta beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutininb

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Capsule,comprimate filmate, concentrație 100 mg

Doze

monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, administrate oral.

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.
Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.
Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 şi 2 (100 mg în ziua 1 şi 900 mg în ziua 2), 8 şi 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Mod de administrare
Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Ajustarea dozelor

- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentul depăşesc riscurile şi aceşti pacienţi trebuie monitorizați cu atenţie pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficiență hepatică uşoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacţiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacţii adverse*

Reacție adversă	**Apariția reacției adverse**	**Modificarea dozei** (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. 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. 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.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinib.

* Reacţiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Particularități:
Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după iniţierea tratamentului, la unii dintre pacienţii cu LLC trataţi cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - nu trebuie administraţi concomitent cu acalabrutinib;
- În cazul unei intervenţii chirurgicale, trebuie analizate beneficiile şi riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puţin 3 zile înainte şi după intervenţie;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
  - testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
  - la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;
  - monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;
- La pacienţii care dezvoltă fibrilaţie atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecţiuni tromboembolice. La pacienţii cu risc înalt de afecţiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante şi trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice decât acalabrutinib.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a acalabrutinib capsule cu inhibitori ai pompei de protoni.
  Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H2 (de exemplu, ranitidină sau famotidină).
  În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore. În cazul utilizării de antagoniști ai receptorilor histaminergici H2, acalabrutinib capsule trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.
- Femeile cu potenţial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib si timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare) sau non-hematologică;
- Se recomandă monitorizarea hemogramei, 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

Eficienţa tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei, şi
- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină[2].

[2] Dupa o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 369 cod (L01FA01): DCI RITUXIMABUM

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 afecţiune rară, incidenţa variind între 0,076 şi 1,62/100 000 locuitori/an, în funcţie de populaţia studiată. La majoritatea pacienților severitatea leziunilor se corelează cu nivelele de autoanticorpi anti-deemogleine 1 și 3. Evoluţia pemfigusului vulgar este imprevizibilă, fără tendinţă la vindecarea spontană a leziunilor. Înainte de utilizarea corticosteroizilor pacienţii decedau în 1-3 ani. Odată cu instituirea corticoterapiei şi a imunosupresoarelor, prognosticul s-a îmbunătăţit simţitor, dar pemfigusul rămâne o boală cu mortalitate semnificativă, de aproximativ 10% la pacienţii urmăriţi timp de 10 ani. Riscul de deces la pacienții cu pemfigus este de 3,3 ori mai mare față de populația generală. Cauzele majore de deces sunt suprainfecţia leziunilor, tulburările hidroelectrolitice şi imunosupresia indusă de terapie

I. Indicația terapeutică

Tratamentul pacienţilor 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 severitete ale PV în funcție de PDAI:
- forma ușoară PDAI ≤ 15
- forma moderată PDAI > 15 ≤ 45
- forma severă PDAI > 45

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index – anexa 2) evaluează impactul bolii asupra calității vieții. Un scor DLQI ≥ 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 ≥ 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 putin 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
    - corticoterapie sistemică – prednison 1-3 mg/kg/zi sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă
    - corticoterapie sistemică prednison 1-3 mg/kg/zi (sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă) în asociere cu azatioprina 1-3 mg/kg/zi, sau ciclofosfamidă 1-2 mg/kg/zi sau micofenolat mofetil 2 g/zi

sau

- a devenit intolerant sau are 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 reacţii adverse sau complicaţii 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 iniţierea terapiei cu rituximab pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu PV în tratament cu rituximab. În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

IV. Tratament

Tratamentul pacientului cu PV

Strategia terapeutică la pacienţii cu PV trebuie să obțină controlul bolii, adică să oprească apariţia de leziuni noi şi 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 suprafaţă 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 semnze 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 Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma completă VSH CRP Uree creatinină ionogramă (Na, K) ASAT ALAT GGT FA Glicemie Antigen HBs, Anticorpi anti-VHC Ex sumar urină Opțional: • Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 • IgG Cytomegalovirus (CMV) • IgG Herpes simplex virus (HSV) • IgG Parvovirus B19 • IgG Varicella zoster virus • IgG West Nile Virus
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 siptomele 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 siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PDAI
	DLQI
Starea generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma completă VSH CRP Uree, creatinină ionogramă (Na,K) ASAT ALAT GGT FA Glicemie Sumar și sediment urinar 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 faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Severitatea bolii	Scorurile PDAI și DLQI
Stare generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree creatinină ionogramă (Na,K) ASAT ALAT GGT FA Glicemie Ex. sumar urină 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 Greutate Înălțime IMC	6 luni
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree Creatinină Ionogramă (Na, K) ASAT ALAT GGT FA	6 luni

	Glicemie Ex. sumar urină Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3	
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului	

Modul de administrare al tratamentului cu rituximab

Premedicaţia
Aceasta trebuie administrată cu o oră înaintea 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 aceiași 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 siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice
3. Opțional determinarea nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la prima infuzie, apoi regulat la interval de 6 luni
4. Evaluarea răspunsului la tratament se va face regulat, 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 siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 4-8 săptămâni până la sistarea terapiei asistemice cu cortizon
6. Odată ce tratamentul sistemic cu cortizon a fost oprit urmărirea pacienților va fi efectuată la un interval de 3-6 luni, pană la obținerea controlului complet al bolii

Evaluarea pre-tratament
Anterior inițierii tratamentului cu rituximab pacientul trebuie evaluat prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PDAI, DLQI
Starea generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC

Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-VHC Serologie HIV Sumar și sediment urinar Opțional: • Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 • IgG Cytomegalovirus (CMV) • IgG Herpes simplex virus (HSV) • IgG Parvovirus B19 • IgG Varicella zoster virus • IgG West Nile Virus
Infecția TBC	Radiografie pulmonară, Quantiferon
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.

In evaluarea pacienţior 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 (inihibitorii 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 siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	Scoruri clinice PDAI, DLQI
Starea generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH

	CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Sumar și sediment urinar Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3
Alte analize de laborator semnificative	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.

Severitatea bolii	Scorurile PDAI și DLQI
Stare generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Sumar și sediment urinar 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 Greutate Înălțime IMC	6 luni
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Sumar și sediment urinar Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3	6 luni
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului	

Reacții adverse ale terapiei cu rituximab

Efect advers	**Foarte frecvent**	**Frecvent**
Infecţii şi infestări	Infecţie la nivelul tractului respirator superior	Infecţie cu virus herpetic Herpes zoster Herpes bucal Conjunctivită Rinofaringită

		Candidoză bucală Infecţie la nivelul tractului urinar
Neoplasme benigne, maligne		Papilom cutanat
Tulburări psihice	Tulburare depresivă persistentă	Depresie majoră Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări gastro-intestinale		Durere la nivelul abdomenului superior
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie	Prurit Urticarie Erupții cutanate/rash
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie Pirexie
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Reacții legate de perfuzie*	

*Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi exantem tranzitoriu/erupţie pruriginoasă.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Dat fiind faptul că au fost raportate cazuri foarte rare de LMP cu evoluție letală ca urmare a utilizării rituximabului, pacienţii trebuie să fie monitorizaţi la intervale regulate pentru identificarea oricărui simptom neurologic nou sau agravat sau semne sugestive pentru LMP. În cazul în care se suspectează LMP, doza ulterioară de rituximab nu trebuie administrată până când LMP este exclusă.

Orice pacient cu semne și simptome neurologice și psihiatrice trebuie să efectueze cât mai repede un consult de specialitate și să prezinte avizul medicului specialist.

Reacţii legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacţii legate de perfuzie (IRR), asociate cu eliberarea de citokine şi/sau alţi mediatori chimici.

Cele mai frecvente simptome sunt cefalea, pruritul, iritaţia faringiană, eritemul facial, exantemul, urticaria, hipertensiunea arterială şi febra. 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.

Infecţii

Celulele B, ținta terapiei cu rituximab, joacă un rol important în menţinerea unui răspuns imun normal, astfel, pacienţii tratați cu acest medicament prezintă un risc crescut de infecţii. Pe durata tratamentului cu rituximab pacienții pot să dezvolte infecţii grave, cu risc letal. Rituximab nu trebuie administrat pacienților cu infecţii active severe, precum tuberculoză, infecţii oportuniste şi sepsis, sau la pacienţii sever imunocompromişi. O atenție deosebită este necesară în cazul

pacienţilor cu antecedente de infecţii cronice, recurente sau cu patologii care ii predispun la infecţii severe.

Infecţii cu hepatita B

În cazul unor pacienţi trataţi cu rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv cu evoluţie letală.

Înainte de iniţierea tratamentului cu rituximab, toţi pacienţii trebuie investigaţi prin determinarea antigenlui de suprafaţă al virusului hepatitei B (AgHBs).

Pacienţii care prezintă hepatitei B activă nu trebuie trataţi cu rituximab.

În cazul pacienţilor cu serologie pozitivă pentru virusul hepatitei B se impune evaluarea acestora şi avizul medicului specialist.

Neutropenie cu debut întârziat

Determinarea valorii neutrofilelor sanguine se impune înaintea fiecărei infuzii cu rituximab, şi regulat până la 6 luni de la întreruperea tratamentului, şi ulterior în cazul apariţiei semnelor şi/sau simptomelor de infecţie.

Afecţiuni cutanate

Au fost raportate afecţiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică) şi sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluţie letală. Aceste evenimente impun întreruperea permanentă a tratamentului cu rituximab.

Imunizare

Medicul trebuie să evalueze statusul vaccinal al pacienţilor candidaţi pentru terapia cu rituximab, şi să se asigure că aceştia sunt imunizaţi conform ghidurilor in vigoare.

Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puţin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab.

Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii pe durata terapiei cu rituximab.

Pacienţilor trataţi cu rituximab li se pot administra vaccinuri inactive, însă rata de răspuns la acestea poate să fie scăzută.

Vaccinarea cu vaccinuri inactive a pacienţilor aflaţi sub tratament cu rituximab trebuie încheiată cu cel puţin 4 săptămâni înainte de următoarea administrare a acestuia.

Malignitate

Datele actuale nu sugerează existenţa unui risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor în contextul administrării de rituximab. Cu toate acestea nu poate sa fie exclus cu certitudine riscul de dezvoltare al tumorilor solide.

V. Prescriptori

Tratamentul se iniţiaza si se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul Naţional de Pemfigus vulgar.

Anexa1

Scor PDAI (Pemphigus Disease Area Index)

Cutanat	Activitate		Afectare
Localizare anatomică	Eroziuni/bule sau eritem nou apărut		Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional
	0 absent **1** 1-3 leziuni, cel mult una >2 cm, nici una > 6 cm **2** 2-3 leziuni, cel puțin două >2 cm, nici una >6 cm **3** >3 leziuni, nici una >6 cm **5** >3 leziuni, și/sau cel puțin una >6 cm **10** >3 leziuni, și/sau cel puțin una >16 cm sau întreaga zonă	Nr. leziuni dacă ≤ 3	0 absent 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 ≤3	Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional
	0 absent **1** un cadran **2** două cadrane **3** trei cadrane **4** tot scalpul **10** cel puțin o leziune >6cm		**0** absent **1** prezent
Total scalp	/10		/1

Mucoase	Activitate		Afectare
Localizare anatomică	Eroziuni/bule		
	0 absent **1** o leziune **2** 2-3 leziuni **5** >3 leziuni sau 2 leziuni >2 cm **10** întreaga suprafață	Nr. leziuni dacă ≤ 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 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 ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐
2. În ultima săptămână, cât ați fost de jenat(ă) sau conștient(ă) de boala dv. de piele?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐
3. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele mersul la cumpărături sau îngrijirea casei sau a grădinii?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat boala dv. de piele hainele cu care v-ați îmbrăcat?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
5. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele activitățile sociale sau de relaxare?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat boala dv. de piele să practicați un sport?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
7. În ultima săptămână, boala dv. de piele v-a împiedicat la serviciu sau la studii? Dacă „Nu”, în ultima săptămână, cât de mult a fost boala dv. de piele o problemă la serviciu sau la studii?	Da ☐ Nu ☐ Nerelevant ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐
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 ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat dificultăți sexuale boala dv. de piele ?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐

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 ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐

Anexa 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 _ _ /_ _ / _ _ _ _ Vârstă _ _ Sex F/ M

CNP _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Adresa…….....……
…

Număr de telefon …….....…

Adresă de e-mail …….

Medic de familie……..

Medic curant dermatolog

Num..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare fiecărei rubrici, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii)

Afecțiune	DA/NU	Diagnostic lună/an	Evoluție/Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC (tratament actual, tratament anterior, ultima evaluare pneumologică)			
HTA (grad, tratament, controlul bolii, ultimul control cardiologic)			
Boala ischemică coronariană (grad, ultimul control cardiologic)			
Insuficiență cardiacă congestivă (NYHA, ultimul control cardiologic)			
AVC (ultimul control neurologic)			
Boli demielinizante (ultimul control neurologic)			
Epilepsie (ultimul control neurologic)			
Alte afecțiuni neurologice (ultimul control neurologic)			
Boli hematologice (ultimul control hematologic)			
Boli alergice			
Neoplazii (ultimul control oncologic)			
Boli renale (ultimul control nefrologic)			
Boli hepatice (ultimul control gastroenterologic)			
Diabet zaharat (tip I sau II, ultimul control diabetologic)			
Afecțiuni musculoscheletale			
Intervenții chirurgicale			
Alte afecțiuni cutanate			
Alte boli semnificative și ultimul control efectuat la medicul specialist			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PEMFIGUS VULGAR

Diagnostic cert de pemfigus vulgar: anul _ _ _ _ luna _ _ _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _ _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi buletinul de analiză histopatologic, serologic și de IFD, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura şi 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 IN PREZENT

Preparat topic	**Posologie**

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data _ _/ _ _/ _ _ _ _

Înălțime _ _ _ cm

Greutate _ _ _ kg

IMC _ _ _ kg/m^2

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 sa 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 Na K			
Antigen HBs			
Anticorpi anti-HCV			
Ex. sumar urină			
Quantiferon/IDR la PPD			
Radiografie pumonară			
Opțional serologie anticorpi anti-desmogleine 3 și 1			
Alte analize de laborator semnificative			

VIII. INIȚIERE

Rituximabum DC.....

Doza .....

Vizita inițială - Ciclul I

<u>DOZA I</u>

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. SaO2=_____

Modul de administrare al tratamentului cu rituximab

Premedicaţia trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab:

- antipiretic - Paracetamol 1 g oral
- antihistaminic oral de 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 0,5-1g 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 aceiași 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 adeverse
În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

Reacție adversă legată de perfuzie	Descriere

<u>DOZA II</u>

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. SaO2=_____

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. SaO2=_____

Preparat	Doză	Motivul administrării

Reacții adeverse
În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

Reacție adversă legată de perfuzie	Descriere

X. OPRIREA TRATAMENTULUI CU RITUXIMAB

Vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

…….....
…
…….....
..

Data opririi terapiei:_ _/_ _/_ _ _ _

XI. REACŢII ADVERSE (RA) LEGATE DE TERAPIA CU RITUXIMAB:

-orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat:

…….....
…
…….....
..

XII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună DA/ NU

XIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

…….....
…
…….....
..

Anexa 4

FIŞĂ DE INFORMARE ŞI CONSIMŢĂMÂNT 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 si 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 şi ulterior, dacă este necesar, se va administra o doză de întreţinere de 500 mg – 1000 mg rituximab intravenos, perfuzie.

Tratamentul recurenţelor:
- pacienţilor li se poate administra o doză de 500- 1000 mg intravenos.
- trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creşterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Efecte adverse:
Reacţiile adverse apărute la pacienţii cu pemfigus vulgar trataţi cu rituximab sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Reacții adverse legate de tratamentul cu rituximab pentru pemfigus vulgar

Efect advers	Foarte frecvent	Frecvent
Infecţii şi infestări	Infecţie la nivelul tractului respirator superior	Infecţie cu virus herpetic Herpes zoster Herpes bucal Conjunctivită Rinofaringită Candidoză bucală Infecţie la nivelul tractului urinar
Neoplasme benigne, maligne		Papilom cutanat
Tulburări psihice	Tulburare depresivă persistentă	Depresie majoră Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări gastro-intestinale		Durere la nivelul abdomenului superior

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie	Prurit Urticarie Erupții cutanate/rash
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie Pirexie
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Reacţii legate de perfuzie*	

*Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi erupţie cutanată tranzitorie/erupţie pruritică.

Contraindicații:

- hipersesnsibilitatea 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
- Rdiografie 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 simpton neurologic apărut pe durata terapiei cu rituximab (de exemplu: stări confuzionale, amețeli, pierderea echilibrului, dificultăți la mers, stări de slabiciune 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, incluziv suplimente nutritive, vitamine si preparate pe baza de plate.

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 înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient:

NUME ..... PRENUME .....

Semnătura:

Reprezentant legal (unde este cazul):

NUME ..... PRENUME .....

Semnătura:

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM

1. CANCER MAMAR

I. Indicaţie (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 moleculara prin tehnici de hibridizare), cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.

Aceaste 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 indicatia prevazută la pct. I litera a):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanta ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv** (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

Pentru indicatia prevăzută la pct.I litera b):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanta 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).

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 asimptomatica – tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant) .
- Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic – la aprecierea medicului curant).

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

V. Atenţionări şi precauţii 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 in 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 ≥ 0,5 mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumabum 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 ≥ 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 Trastuzumabum 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 Trastuzumabum Deruxtecanum au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumabum 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 ejecție a ventriculului stâng
Scăderea fracției de ejecție 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 eficace 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 eficace 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 instrucţiunilor 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.

Premedicaţie

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-HT3 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 recomandarilor 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:
  - dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza;
  - 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 × 109 /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 × 109 /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 × 109 /l și temperatură mai mare de 38,3 °C sau temperatură susținută de 38 °C sau mai mare, timp de peste o oră:
- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare;
- Se va reduce doza cu un nivel.

3. *Fracție 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.
- Reactii adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER GASTRIC

I. Indicaţie (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.

Aceaste 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 vârsta ≥ 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 in 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. Atenţionări şi precauţii 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 instrucţiunilor 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-HT3 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 recomandarilor 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.
- Reactii adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica 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 poziţiei nr. 375 cod (L01FF-L01EX): DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM

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 şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaţionale 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 substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- 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 contraindicaţie pentru nivolumab
    3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
    4. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
    5. Insuficienţa hepatică severă
    6. Infecţie 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 şi 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 pacienţi

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu
Fiecare ml din nivolumab conţine 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 pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).
Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
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.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină

totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 funcţie de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi 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 evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Testele funcției hepatice şi testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial şi înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree şi 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 remediere, 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 absenţa 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. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN

I. Indicaţie (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:
- Pacienti cu varsta de 15 ani si peste, cu leucemie mieloida acuta, 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 administrata pe durata a 2 ore. NU trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.

DOZE:
Inducție:
Doza recomandată de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este de 3 mg/m2 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/m2 /zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 și AraC 200 mg/m2 /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/m2 /zi în Zilele 1 și 2, iar AraC 1 g/m2 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% blști 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 100×10^9 /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m2 pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m2 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/m2 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
Inductie	3 mg/m2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 1, 4 și 7	60 mg/m2 /zi în Ziua 1 până în Ziua 3	200 mg/m2 /zi în Ziua 1 până în Ziua 7
A 2a inductie (daca este necesar)	-	35 mg/m2 /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m2 /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 3
Ciclul de consolidare 1[a]	3 mg/m2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m2 /zi în Ziua 1	1 g/m2 /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4
Ciclul de consolidare 2[a]	3 mg/m2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m2 /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m2 /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4

[a]-pentru pacienti care prezinta o remisiune completa (RC) dupa inductie
Modificările dozei de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atenţionări:
La pacienții tratați cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, uneori letală, și boală hepatică veno-ocluzivă/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:
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB

I. INDICAȚIE TERAPEUTICA (face obiectul unui contract cost volum):

Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacien\ilor 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 (FDG-PET) 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 ficși.
- 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 ficși
- 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, afecțiune intercurentă necontrolată semnificativă clinic și istoric de transplant alogen

V. TRATAMENT:

DOZE:

Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata 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 aparitia unei toxicitati 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 =noni-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 si 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 poziţiei nr. 370, cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB GOVITECAN

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 horomonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin doua 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 sistemica din care cel puțin una pentru boală în stadiu avansat;
- Status triplu negativ: receptori hormonali negativi si HER2 negativ - IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu sacituzumab govitecan pacienții cu aceasta indicație terapeutica care au primit anterior sacituzumab govitecan, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si 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 mestazat, receptor hormonal pozitiv (HR-pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice susplimentare pentru boală în stadiul avansat
- Status HER2 negativ: IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH –
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi;

- Alte afecțiuni – cardiace, infecțioase, etc. – care, în opinia medicului curant, contraindică utilizarea medicamentului;
- Sarcină sau alăptare;
- Tratament anterior cu inhibitori de topoizomerază 1 cu excepţia cazurilor în care pacientele au beneficiu sub tratament cu inhibitori de topoizomerază I, dar intoleranţă sau toxicitate inacceptabilă, situaţie 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 si 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 ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta ≥ 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 ≤ 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] ≤ 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 in foaia de observatie clinică.

Neutropenie – Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viața pericol. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de 1.500/mm3 în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1.000/mm3 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 diareii de gradul 3-4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la ≤ gradul 1. La debutul diareii 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 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-HT3] 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 partenere 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 investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora;
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi – medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.

V. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;
- sarcina/alăptare;
- decizia/decesul pacientului.

VI. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM

I. Indicații terapeutice

Mosunetuzumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două tratamente sistemice anterioare.

II. Criterii de includere

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;
- Infecţii active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu și/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumab trebuie întreruptă pe perioada alăptării şi timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament.

IV. Tratament

LF recidivat sau refractar

Mosunetuzumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spaţiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacţiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC).

Mosunetuzumab este destinat exclusiv administrării în perfuzie intravenoasă. Mosunetuzumab trebuie diluat utilizând o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul 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 reacţiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumab se va efectua o premedicaţie (tabelul 1) care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) şi un antihistaminic (clorhidrat de difenhidramină).

- În primul ciclu de tratament se realizează o escaladare a dozei astfel: Ziua 1: 1 mg; Ziua 8: 2 mg; Ziua 15: 60 mg (tabelul 2);
- În ciclul 2, se va administra o singură doză de Mosunetuzumab, respectiv: Ziua 1: 60 mg;
- Începând cu ciclul 3 se administrează o singură doză: Ziua 1: 30 mg.
- Mosunetuzumab se administrează în cicluri de 21 de zile, pe parcursul a 4 ore în prima cură de tratament. Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, în ciclurile ulterioare acestea se pot administra pe parcursul a 2 ore.

Doze

Profilaxie şi premedicaţie

Mosunetuzumab trebuie administrat pacienţilor după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicaţia recomandată pentru SEC şi reacţiile legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 1

Premedicaţie care trebuie administrată pacienţilor înainte de perfuzia cu

Pacienţi care necesită premedicaţie	**Premedicaţie**	**Administrare**
Ciclurile 1 şi 2: toţi pacienţii Începând cu ciclul 3: pacienţii care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puţin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Mosunetuzumab

Doza recomandată de Mosunetuzumab pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2

Doza de Mosunetuzumab pentru pacienţii cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ziua de tratament		**Doza de Lunsumio**	**Viteza de perfuzare**
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	2 mg	
	Ziua 15	60 mg	
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Lunsumio pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	

Durata tratamentului

Mosunetuzumab trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepţia cazului în care apar toxicităţi inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienţii care obţin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienţii cu răspuns parţial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumab după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepţia situaţiei în care pacientul are reacţii toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă în ciclul 1 se întârzie administrarea oricărei doze cu > 7 zile, se va administra din nou doza anterioară tolerată înainte de a se relua tratamentul conform schemei planificate.

Dacă întreruperea administrării are loc între ciclurile 1 şi 2 iar perioada de întrerupere rezultată este ≥ 6 săptămâni, Mosunetuzumab se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în

doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul planificat în ciclul 2, cu doza de 60 mg în ziua 15.

Dacă întreruperea administrării având ca rezultat o perioadă fără tratament de ≥ 6 săptămâni are loc între oricare dintre ciclurile începând cu ciclul 3, Mosunetuzumab se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul conform schemei planificate, cu doza de 30 mg în ziua 15.

Modificarea dozei
În cazul pacienţilor care prezintă reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecţie gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor.

Reacţiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienţii trebuie evaluaţi şi trataţi pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei şi hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecţia/sepsisul. Este posibil ca reacţiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienţii trebuie trataţi conform recomandărilor din tabelul 3.

Tabelul 3
Gradele de severitate SEC[1] şi gestionarea corespunzătoare

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC[2]	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
Gradul 1 Febră ≥ 38ºC	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: – Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele – Perfuzia trebuie reluată la aceeaşi viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis – Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: – Trebuie tratate simptomele Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei: – Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă[3] şi/sau tocilizumab[4, 5]	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent
Gradul 2	Dacă SEC apare pe durata perfuziei:	Simptomele trebuie să se fi

Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare şi/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus[6] prin canulă nazală sau mască facială fără etanş	– Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele – Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis – Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: – Trebuie tratate simptomele Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire după tratarea simptomelor: – Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă[3] şi/sau tocilizumab[4, 5]	remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Premedicaţia se va optimiza după cum este necesar[7] Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC[2]	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
Gradul 3 Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut[8] prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: – Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5] Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5] Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: – Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9] şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Pacienţii trebuie spitalizaţi pentru administrarea perfuziei următoare Premedicaţia trebuie optimizată după cum este necesar[7] Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.
Gradul 4 Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepţia vasopresinei) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubaţie şi ventilaţie mecanică)	Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei: – Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5] Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: – Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9] şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	

[1] ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant şi Terapie Celulară (American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedicaţia poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmaţi aceste instrucțiuni privind gestionarea lor

[2] Dacă SEC este refractar la tratament, luaţi în considerare alte etiologii, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară 3 Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente)
până la ameliorarea clinică
[4] În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăşi 800 mg de perfuzie), aşa cum este necesar pentru gestionarea SEC
[5] Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor şi simptomelor de SEC, se
poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Mosunetuzumab, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depăşească 3 doze
[6] Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit < 6 l/minut
[7] Pentru informaţii suplimentare, consultaţi Tabelul 1
[8] Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit ≥ 6 l/minut
[9] Riegler L et al. (2019)

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Reacţii toxice inacceptabile;
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)

1. INTRODUCERE

I.1. Definiţie/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamaţia necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 – 96% dintre pacienţi.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive I următoarele entităţi clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică a tractului respirator şi inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică şi frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune în absenţa inflamaţiei granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică şi bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali şi eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

Ţintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) şi mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescenţă indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor şi în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară şi distrucţia peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ţinte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina şi lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene ţintă în vasculite PR3-ANCA pozitive şi vasculite MPO-ANCA pozitive defineşte mai bine grupe omogene de pacienţi decât elementele clinico-patologice prezentate şi lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificaţi.

Există frecvenţe diferite a PR3-ANCA şi MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienţii cu GPA au PR3-ANCA şi 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecţiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. Propiltiouracil) şi siliciu au fost implicaţi în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate şi mortalitate crescute secundare evoluţiei ciclice cu remisiuni şi recăderi şi reacţiilor adverse secundare medicaţiei utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA şi PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) şi, din acest motiv, deşi preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidenţă anuală pentru GPA, PAM şi GEPA sunt respectiv 2,1 – 14,4, 2,4 – 10,1 şi 0,5 – 3,7/milion, prevalenţa vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 – 184/milion. Ratele de supravieţuire la 5 ani pentru GPA, PAM şi GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 – 91%, 45 – 76% şi 60 – 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru vasculitele ANCA pozitive şi că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive rămâne încă o provocare.

Diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive se bazează pe identificarea ANCA fie prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice şi investigaţii paraclinice inclusiv de tip imagistic evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, cutanată, sinusală etc.) cu identificarea glomerulonefritei pauci-imune sau vasculitei necrotice a vaselor mici sau medii cu sau fără evidenţiere de granuloame peri sau extravasculare reprezintă “standardul de aur” în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.

II.2. Evaluare

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activităţii bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe şi sisteme afectate şi evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activităţii bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin activă.
- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecţia terapiilor

fiind făcută în funcţie de forma de boală, terapiile anterioare, complicaţiile induse de boală sau de tratament şi caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidităţii şi mortalităţii în acest grup de boli, transformându-le din boli potenţial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni şi recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalenţa crescută a GPA şi a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice şi a posibilităţilor evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducţie a remisiunii cu durată de 3 – 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiţie rapidă a inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ţinta terapiei de inducţie" la 3 – 6 luni este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în absenţa terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).

Selecţia terapiei imunosupresoare sau biologice de inducţie a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienţii cu boală ameninţătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situaţia pacienţilor cu manifestări ameninţătoare de viaţă (insuficienţă renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienţii fără boală ameninţătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menţinere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 – 3 ani efectuată cu scopul de a menţine inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice (RTX) selecţionate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducţia remisiunii: astfel, pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu CF şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX), pacienții la care remisiunea s-a obținut cu RTX și glucocorticoizi pot fi trecuți pe RTX.

"Ţinta terapiei de menţinere a remisiunii" la 2 – 3 ani este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate răspunzătoare de "damage" tisular în absenţa terapiei cu glucocorticoizi şi imunosupresoare sau biologice.

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menţinere a remisiunii şi care se asociază cu creşterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducţie a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.
- terapia formelor rezistente la CF: deşi CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienţi nu răspund la CF; se defineşte prin absenţa scăderii BVAS cu 1 punct sau apariţia unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă şi mai sigură în această situaţie.

III.2. Locul rituximabului (original şi biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafaţa limfocitelor B, inducând depleţia celulelor B implicate în producţia de autoanticorpi cum sunt ANCA.
Actualmente, în conformitate cu studiile internaţionale controlate, RTX este indicat atât în terapia de inducţie a remisiunii cât și în terapia de menținere a remisiunii la pacienţii cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) şi poliangiita microscopică (PAM) sever active.

III.2.1. Criteriile de includere a pacienţilor cu GPA şi PAM în tratamentul cu RTX (original 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 referinţă a laboratorului), cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;
   - combinaţie de simptome/semne şi teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA şi PAM cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

   Pentru pacienţii cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa4).
   - biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezenţa de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei;
3. confirmarea gradului de activitate al bolii:
   - forme sever active de GPA şi PAM de tip boală ameninţătoare de organ sau boală ameninţătoare de viaţă (afectare renală severă şi progresivă; afectare pulmonară severă şi progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă şi oculară severă şi progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducţie a remisiunii) cu BVAS ≥ 3.
   - asociate cu una dintre următoarele condiţii:
4. contraindicaţii/intoleranţă la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:
   - hipersensibilizare la CF;
   - deteriorare severă a funcţiei măduvei osoase în special la pacienţii care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;
   - cistită şi obstrucţie a tractului urinar;

sau

5. forme de boală rezistente la CF care nu au atins remisiunea în 3 – 6 luni de tratament cu CF (cu documentaţie doveditoare).

Sau

6. tratamentul ulterior cu CF ar depăşi doza cumulativă maximă (25 g) stabilită de producător.

Sau

7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

8. la pacienţi cu potenţial reproductiv, în vederea prezervării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

III.2.2. Screening-ul necesar anterior iniţierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

III.2.2.1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienţi indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT ≥ 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

III.2.2.2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei biologice la pacienţii cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminase hepatice înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.
Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

III.2.3.1. Schema de administrare a rituximabului (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM sever active:

- 375 mg/m2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.
- precedat de
- pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1 – 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării “ţintei” terapiei de inducţie a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) 1 tabletă zilnic pentru 5 – 7 zile sau 2 tablete pe zi de trei ori timp de o săptămână.

III.2.3.2. Schema de administrare a rituximabului (original 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 saptamani, 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 inducţie a remisiunii în GPA şi PAM active sever

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:
- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original 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 inducţie a GPA şi PAM active sever se face cu:
- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.4.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original 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
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.5. Contraindicaţii şi criterii de excludere a rituximabului (original și biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
2. pacienţii cu hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
3. pacienţii cu infecţii cronice active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
4. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
5. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.
7. sarcina şi alăptarea.
8. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.
9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
10. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
11. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.
12. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
13. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
14. pierderea calităţii de asigurat.

IV. Prescriptori

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator, imagistice şi histologice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
    - tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
    - tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
    - boală nou diagnosticată
    - boală cu recădere
    - boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creşterea screatininei cu > 30%)
    - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidităţi

- medicaţie
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activităţii bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanţ biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

Pentru iniţierea terapiei biologice cu RTX (original si biosimilar) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original și biosimilar). Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX (original și biosimilar).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Anexa Nr. 1

Birmingham Vasculitis Activity Score – versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absenţa pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficienţa cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamaţie glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere înceţoşată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavităţi - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronşică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficienţă respiratorie	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absenţa pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicaţie > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate şi mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucţie a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreţie cronică/cruste - colaps al şeii nasului/perforaţie septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecţie - insuficienţă mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respiraţiei - afectarea funcţiei pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficienţă gonadală - insuficienţă medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- [_] Nu am probleme în a mă deplasa
- [_] Am unele probleme în a mă deplasa
- [_] Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- [_] Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
- [_] Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
- [_] Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)

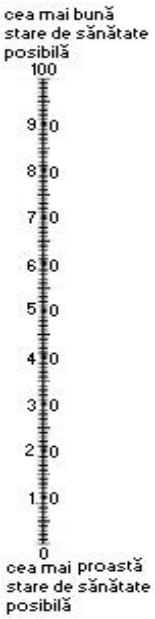
- [_] Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- [_] Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- [_] Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

Durere/Stare de disconfort

- [_] Nu am dureri sau stare de disconfort
- [_] Am dureri sau o stare de disconfort moderate
- [_] Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Nelinişte/Deprimare

- [_] Nu sunt neliniştit/ă sau deprimat/ă
- [_] Sunt moderat neliniştit/ă sau deprimat/ă
- [_] Sunt extrem de neliniştit/ă sau deprimat/ă



Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteţi imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteţi imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicaţi pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceţi acest lucru cu un X pe scara din dreapta.

Anexa Nr. 4

Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)

1. Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp microscopic) sau cilindri hematici 2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavităţi, infiltrate fixe 3. Ulcere orale sau secreţii nazale (purulente sau sanghinolente) 4. Inflamaţie granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereţii vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare)
Prezenţa a 2 – 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% şi o specificitate de 92,0%

”

DCI: PANITUMUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 138, cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM

Cancer colorectal

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
  - în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.
  - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienţii la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
  - ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
  - în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.
  - în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienţii la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
  - ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutaţii RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcină/alăptarea

- reacţii cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat şi/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

DCI: OFATUMUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 139, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia Limfatică Cronică (LLC)

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

1. Leucemia limfatică cronică netratată anterior - pentru pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină - Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;
2. Leucemia limfatică cronică refractară - la pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină şi alemtuzumab;
3. Leucemia limfatică cronică recidivată (definită ca un pacient căruia i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC şi care a obţinut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parţial(ă), dar care, după o perioadă de şase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) - Ofatumumab în asociere cu Fludarabina şi Ciclofosfamida
4. Vârsta > 18 ani;

III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaţionale cu boală activă care necesită tratament; boală activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:
   a. insuficienţa medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie şi/sau trombocitopenie)
   b. splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal)/progresivă/simptomatică
   c. limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare)/progresivă/simptomatică
   d. limfocitoza progresivă cu creştere > 50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni
   e. Oricare dintre următoarele simptome:
      - scădere ponderală ≥ 10% în ultimele 6 luni
      - status de performanţă ECOG ≥ 2 (incapabil de muncă sau de a desfăşura activităţi uzuale)
      - Febra > 38º cu durata de ≥ 2 săptămâni fără dovadă de infecţie
      - Transpiraţii nocturne cu durata de > 1 lună fără dovadă de infecţie
2. Leucemie limfatică cronică:
   a. netratat anterior
   b. ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabina datorită comorbidităţilor
3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina şi Alemtuzumab,
4. Leucemie limfatică cronică recidivată
5. Vârsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

Infecţii severe, active:

1. Hepatita cronică VHB + activă

2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ŞI EVALUARE RISC:

1. anamneza, examen clinic
2. hemoleucograma + formula leucocitară
3. examen medular
4. imunofenotiparea limfocitelor din sânge şi/sau măduva prin citometrie în flux sau
5. examen histopatologic + teste imunohistochimice
6. testele citogenetice şi de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serica, funcţia renală, funcţia hepatică
8. examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
9. testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatita activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluaţi şi să primească acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice şi în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicaţie

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienţilor li se va administra întotdeauna premedicaţie conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze:

LLC netratată anterior:

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obţinerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie şi 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4 - 5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina şi Ciclofosfamida

Mod de administrare:

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluţia pentru perfuzie se obţine prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) şi trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei iniţiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacţii rata de perfuzie va creşte (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore şi 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creştere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacţii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.
    - În cazul unor reacţii adverse uşoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă şi reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea iniţială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariţia reacţiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de iniţiere a perfuziei. Se poate continua creşterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
    - În cazul unei reacţii adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă şi reiniţiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creşterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare:

- Evaluare preterapeutică
    - Verificarea diagnosticului
    - Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezenţa/absenţa semne B, hemograma completă
    - înregistrare status performanţă (ECOG)
    - hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
    - alte analize de biochimie, funcţie renală, hepatică şi ionograma
    - teste virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
    - opţional, deleţia 17 / mutaţie p53
    - evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc apariţie sindrom de liza tumorală cu prevenţia şi tratarea acestuia

- Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariţia neutropeniei prelungite şi a neutropeniei cu debut întârziat.
- Toţi pacienţii trebuie să fie verificaţi pentru semne de infecţie cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs şi anticorpilor anti-HBc înainte de iniţierea tratamentului cu Ofatumumab.
    - În cazul pacienţilor cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecţioase pentru supravegherea şi iniţierea terapiei antivirale pentru VHB.
    - Pacienţii cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB trebuie monitorizaţi pentru semnele clinice şi de laborator ale infecţiei cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab şi timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienţii cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizaţi atent.

Modificări de doze:

- toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficienţă renală uşoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Evaluarea eficacităţii terapeutice se face pe baza criteriilor de răspuns recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al Naţional Cancer Institute Working Group (NCIWG).

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.
- Reacţii severe şi recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariţia de aritmii cardiace grave sau care pun viaţa pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI IPILIMUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 140, cod (L01XC11): DCI IPILIMUMAB

Indicaţie: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)

I. Indicaţii:
Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

II. Criterii de includere
- pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
- Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
- Status de performanţă ECOG 0-2*) (*vezi observaţia de mai jos)
- Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*) (*vezi observaţia de mai jos)

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunităţii, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru ipilimumab*) (*vezi observaţia de mai jos)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*) (*vezi observaţia de mai jos)
- Insuficienţă hepatică severă*) (*vezi observaţia de mai jos)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*) (*vezi observaţia de mai jos)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*) (*vezi observaţia de mai jos)

---

*) **Observaţie**: pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente

imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă.
Ipilimumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

- doza recomandată este de **3 mg/kg** administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducţie recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie.
Testele funcţiei hepatice (TFH) şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.
Conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun poate necesita reţinerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab şi iniţierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare.
Nu se recomandă reducerea dozelor.
Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reţinerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.
Doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.
Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcţie de decizia medicului curant.
- Pentru a confirma etiologia, reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Evoluţia bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boală existente)
- Tratamentul cu ipilimumab trebuie **oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun** cât şi în cazul **unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol** - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM

A. CARCINOMUL RENAL AVANSAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații:

Combinatia nivolumab plus ipilimumab este indicata ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu ***vârsta*** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de ***carcinom cu celule renale clare***, confirmat histologic, ***stadiul avansat*** (sunt eligibile si 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 si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doza 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 evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

*) **Observaţie**:
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 in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatica severa*, 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).

Prezenta 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 şi 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:

- <u>*În prima etapă*</u> 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***
- <u>*În etapa a doua*</u> a regimului terapeutic va fi administrat ***doar nivolumab*** in 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***;
    - <u>**SAU**</u>
    - la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos ***în 60 minute***, la fiecare ***4 săptămâni***
- 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 şi testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial şi înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.

- Nu se recomandă reducerea dozelor.
- In cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesara de ***metilprednisolon,*** administrat intravenos, este de ***1-4 mg/kgc***, in funcție de tipul efectului secundar si de intensitatea acestuia.
- Se va adaugă ***terapie specifica fiecărui tip de efect secundar***: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, 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 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%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT, in 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 imagistica va fi efectuata 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 şi 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 sa conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatica (apariția simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament si care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei ***reacții adverse severe mediată imun***, cât şi în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - in funcţie 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. Indicatie

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 translocație ALK. **Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienţii diagnosticaţi cu histologie scuamoasă, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:
- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-1
- Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatica

III. Criterii de excludere:
- Hipersensibilitate la substanţele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație 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 (x2 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
- In cazul aparitiei unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumab-ului, acesta poate fi oprit, iar nivolumab continuat in monoterapie (tot 360 mg la 3 saptamani).

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 şi 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 si 40 mg, in functie de achizitii si stocurile existente
  - este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)
  - perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm
  - doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%)
  - Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi şi filtre pentru perfuzie diferite
- Ipilimumab
  - poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml.

d) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici.
- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu Ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumab în monoterapie, in functie de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi
- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecţiile oportuniste.

V. Monitorizarea Tratamentului

- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament si apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuata evaluarea imagistica vor fi stabilite de catre medicul curant, in functie de particularitatile pacientului respectiv).

- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa 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:
    - in cazul recurenței oricărei reacţii adverse mediată imun severe, cât şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun care pune viaţa în pericol:
        - Diaree sau colită de grad 4
        - Cresteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale
        - Cresteri de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei
        - Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viața în pericol
    - in cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei
- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile administrați agenților terapeutici

VII. Prescriptori: medicii cu specialitatea oncologie medicală."

C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicaţii:

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 (MSI-H/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal recurent sau 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
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

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 afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică
- Insuficienţa hepatică severă
- Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienţii cu scor inițial de performanţă ≥ 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 MSI-H. 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 şi 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 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.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conţine 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 conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nivolumab și Ipilimumab se administrează cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm. 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 soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului
- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun
Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.
Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.
Reacţiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente (>20%) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacţiile 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%).
Reacţiile 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 reacţiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa 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 reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici

VIII. Prescriptori

Iniţierea 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. Indicaţii

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 113 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi 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

- Mezotelioame primitive peritoneale, pericardice și testiculare (tunica vaginalis)
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
  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 contraindicaţie pentru nivolumab)

- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică
- Insuficienţa hepatică severă
- Infecţie 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 şi 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 oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

<u>*Grupe speciale de pacienți*</u>

<u>Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu</u>

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conţine 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 conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. nivolumab și ipilimumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm. 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 soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.
Incidența reacţiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab; reacţiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacţii 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 reacţii adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotiroidismul/tiroidita (12%) și diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacţii 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 absenţa 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

Iniţierea 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. Indicaţii

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 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi 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 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienţi diagnosticaţi cu adenocarcinom esofagian
- Expresie PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

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 contraindicaţie pentru nivolumab)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
- Pacienţi cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică
- Insuficienţa hepatică severă
- Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 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 şi 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 oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

<u>*Grupe speciale de pacienţi*</u>

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conţine 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 conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. nivolumab și ipilimumab trebuie administrate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm. 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 soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă 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 reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greaţa (31%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra (25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipaţia (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) şi amețelile (11%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa 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

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

DCI: BRENTUXIMAB

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
  - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
  - după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
- În asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
- Tratamentul 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 eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **<u>În Limfomul Hodgkin clasic</u>**, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:
  - computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
  - tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi si ca stadializare (în functie de accesibilitate)
  - datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
  - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;
  - testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II-III, grad de recomandare A);
  - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat,

intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
  - testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
  - chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
- **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor,**
  - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
  - după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
- Pacienţi adulţi cu **Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
  - pacienții care nu au obtinut remisiunea completă după terapia de primă linie
  - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
  - pacientii care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar daca recaderea este dupa 12 luni de la raspunsul 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 şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

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 iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.

- **LH cu risc de recidivă sau progresie**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
  - Tratamentul cu ADCETRIS trebuie 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 (ciclofosfamidă [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 ADCETRIS 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 ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi 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 pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
  - Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x

greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN -1.500/mm3; < LIN -1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 -1,0 x 109/l);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 -500/mm3; < 1,0-0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
    - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);
  - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- La 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.
- Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)
- La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia

leucoencefalopatiei multifocale progresică (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se intrerupe definitiv tratamentul.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea functiei pulmonare; in cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.
- Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinala (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)
- Monitorizarea functiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
- Atentie in cazul pacientilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.
- Alaptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) 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 indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicitatii majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală."

DCI PERTUZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 143, cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM

I. Indicaţie

A. Cancer mamar incipient – Pertuzumab este indicat in asociere cu Trastuzumab si chimioterapie pentru:
   - Tratament neoadjuvant la pacientii adulti cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau in stadiu incipient cu risc inalt de recurenta
   - Tratament adjuvant la pacientii adulti cu cancer mamar HER 2 pozitiv, in stadiu incipient, cu risc inalt de recurenta

B. Prima linie terapeutica pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

Pertuzumab este indicat *în asociere cu trastuzumab şi taxani (docetaxel / paclitaxel)* la pacienţii adulţi cu ***carcinom mamar HER2-pozitiv***, ***avansat*** (*metastatic sau recurent local inoperabil*), care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansata (***prima linie de tratament pentru boala avansata***).

II. Criterii de includere:

- pacienţi cu vârstă adulta (vârstă peste 18 ani);
- status de performanţă ECOG 0-2;
- pacienţi cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu incipient (in situatie neoadjuvanta sau adjuvanta) la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurenţă*
- stadiu avansat local sau inflamator (in situatie neoadjuvanta**)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau ţintit anti-HER2
- FEVS ≥ 50%.

* În cazul tratamentului adjuvant, pacienţii cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflaţi la risc înalt de recurenţă sunt definiţi cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonali negativi. In cazul tratamentului neoadjuvant, in cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să ţină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali şi de afectarea ganglionară.

** in cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali.

III. **Criterii de excludere/întrerupere definitiva/temporara (la latitudinea medicului curant)**:

- sarcina/alăptare;
- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți
- tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie întrerupt, ***pentru cel puţin 3 săptămâni,*** în oricare dintre următoarele situații:
    - semne şi simptome sugestive de *insuficiență cardiacă congestivă* (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
    - *scăderea fracției de ejecție ventriculară stângă* (FEVS) sub 40 %
    - *FEVS cuprinsă între 40% şi 45% asociată cu o scădere de ≥ 10%* sub valorile anterioare tratamentului.
    - in 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 şi 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 si 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 şi trastuzumab poate continua* până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

IV. **Durata tratamentului:**

- In cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumabtrebuie administrat pentru 3 pana la 6 cicluri terapeutice, in asociere cu Trastuzumab si chimioterapie, in cadrul schemei complete de tratament si cu posibilitatea de continuare ulterior interventiei chirurgicale pana la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvanta)
- In 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 şi indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline şi/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani şi trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

- In cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continua până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

*** iniţierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor ramase dupa terapia neoadjuvanta cu pertuzumab, trastuzumab și chimioterapie și intervenţia chirurgicala, in cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc inalt de recurenta

V. 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.

VI. **Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală.

DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

I. Indicaţii:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan*), separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:
   - să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
   - să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.
2. incipient – in cazul tratamentului adjuvant al pacientilor adulti care prezinta boala invaziva reziduala la nivel mamar si/sau al ganglionilor limfatici, dupa tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani si terapie tintita anti-HER2.

*) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

II. Criterii de includere:

a. vârstă peste 18 ani;
b. ECOG 0-2;
c. FEVS ≥ 50%.
d. pacienţi cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiţii:
   - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienţii care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
   - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienţii care nu au primit trastuzumab-emtasine în liniile anterioare.
   - neoplasm mamar local avansat inoperabil.
   - boala în evoluţie locoregională sau la distanţă, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
   - boala invaziva reziduala la nivel mamar si/sau al ganglionilor limfatici, dupa tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani si terapie tintita anti-HER2.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- pacienţi la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară

cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

- sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienţi diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
- Pacienţi cunoscuţi cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri in total, cu exceptia cazurilor de recurenta a bolii sau toxicitati inacceptabile pentru stadiul incipient

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacţiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucţiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creşterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza iniţială este de 3.6 mg/kg)	**Doza care va trebui administrată**
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la ≤ 5 x LSN	**Gradul 3 (mai mare ca 5 până la ≤ 20 x LSN)**	**Gradul 4 (mai mare ca 20 x LSN)**
Nu este necesară modificarea dozei	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 (> 2,5 până la < 5 x LSN; apoi se va reduce doza)	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (< > 1,5 până la ≤ 3 X LSN)	**Gradul 3 (< > 3 până la ≤ 10 X LSN)**	**Gradul 4 (< 10 X LSN)**
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad £ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 **(Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm3)**	**Gradul 4** **(Numărul trombocitelor: < 25.000/mm3)**
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm3). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75.000/mm3); şi apoi se va reduce doza.

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi

FEVS < 40%	**FEVS > 45%**	**FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este < 10% puncte sub valoarea iniţială**	**FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea iniţială**	**ICC simptomatică**
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea iniţială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică
Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienţi vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienţii cu insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică
Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului
În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum şi în următoarele situaţii:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI OBINUTUZUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 145, cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB

I. Indicaţia terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** netratată anterior şi cu comorbidităţi care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.
2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular (LF)** care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.
3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab la pacienţii care obţin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular în formă avansată**, netrataţi anterior.

II. Criterii de includere în tratament

- pacienţii cu LLC şi indicaţie de iniţiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament şi care au alte afecţiuni care induc intoleranţă la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- pacienţii cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puţin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.
- pacienţii cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netrataţi anterior

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active şi trebuie acordată atenţie atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienţii cu infecţii recurente sau cronice în antecedente
- pacienţii cu hepatită B activă nu trebuie trataţi cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

A. <u>Leucemie limfocitară cronică (LLC)</u>: 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:
    - în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenţie pentru a putea depista reacţiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
    - dacă nu apare vreo reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeaşi zi.
    - dacă apare o reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.
  - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
  - Ziua 15 - doză completă (1000 mg)
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
  - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

B. Limfom folicular (LF):

a. Pacienţi cu limfom folicular în formă avansată, netrataţi anterior - în combinaţie cu chimioterapie

- **Inducţie:**
  - 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,
  - 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)
  - **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab în combinaţie cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducţie (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)**
  - Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
    - Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
    - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
    - Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
  - Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
    - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).
- **Terapie de menţinere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează (în funcţie de care survine primul).

b. <u>Pacienţi cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.</u>

- **Inducţie:**
  - 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinaţie cu bendamustina
  - **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

<u>O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:</u>

- **<u>Terapie de inducţie</u>**
  - Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
    - Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
    - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
    - Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
  - Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
    - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).
  - Bendamustina se administrează în zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 $mg/m^2/zi$
- **<u>Terapie de menţinere</u>**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.

<u>Profilaxia şi premedicaţia în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)</u>

Se consideră că pacienţii cu încărcătură tumorală mare şi/sau cu un număr mare de limfocite circulante [> 25 x 10^9/l] şi/sau insuficienţă renală [Cl_{cr} < 70 ml/min]) au risc de SLT şi trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

a. hidratare corespunzătoare
b. uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau
c. urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12 - 24 de ore înainte de iniţierea tratamentului.

<u>Profilaxia şi premedicaţia în cazul apariţiei reacţiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)</u>

- **Ziua 1, ciclul 1:**
  - corticosteroizi i.v: recomandat la pacienţii cu LF şi obligatoriu pentru pacienţii cu LLC - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
  - analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
  - antihistaminic - cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)
- **Ziua 2, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral - cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab şi în decursul primei ore după administrare, datorită posibilităţii de apariţie a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară
- biochimie: funcţia renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) şi acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară
- biochimie: funcţie renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- ionograma: potasiu seric
- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsă de răspuns sau intoleranţă

VII. Prescriptori: Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

DCI DINUTUXIMAB BETA

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 146, cod (L01XC16): DCI DINUTUXIMAB BETA

INDICATII :

- 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 mieloablativă și transplant de celule stem
- Pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul 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 de100 mg/m^2 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^2
- sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m^2, administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Dinutuximab Beta, acesta trebuie administrat sub forma de injecții subcutanate a câte 6×10^6 UI/m^2 pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 60×10^6

UI/m^2 per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înaintea primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu Dinutuximab Beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înaintea începerii fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluați următorii parametric 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 aminotranferazei (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^2

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

○ **Reacție adversă**	○ **Severitate**	○ **Modificarea tratamentului**
○ **Oricare**	○ **Grad 1-2**	○ Se reduce ritmul perfuziei la 50% După rezolvare, se revine la ritmul inițial de perfuzie
○ Reacție de hipersensibilitate	○ de exemplu hipotensiune arterială	○ Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport După rezolvare, se revine la ritmul ○ de perfuzie inițial
○ Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie		○ Se întrerupe perfuzia ○ După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%

○ **Oricare**	○ **Grad ≥ 3**	○ Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacția adversă dispare ○ sau se ameliorează până la gradul 1-2 După rezolvare, se mărește până la ○ ritmul inițial
○	○ Recurentă	○ Se întrerupe perfuzia ○ Se reia în ziua următoare, dacă reacția adversă dispare
○ Reacție de hipersensibilitate	○ de exemplu bronhospasm, angioedem	○ Se întrerupe perfuzia imediat și se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4) Se reia tratamentul pentru ciclurile ○ ulterioare
○ Sindromul de scurgere capilară	○	○ Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport 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 durata 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 2×10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare și la 3×10 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.

Acestă 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 inhalații 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 plasmatice 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 ocular

Pot apărea tulburări oculare, deoarece Dinutuximabul Beta se leagă de celulele nervului optic. Nu este necesară nici o modificare a dozei în cazul unei acomodări vizuale afectate, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor, atât timp cât este considerată acceptabilă.

Tratamentul trebuie întrerupt la 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 in 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-α 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 in RCP

PRESCRIPTORI:

- Initierea si continuarea tratamentului la copii si adolescenti <18 ani se face de catre medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatrica/oncologie pediatrica sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in oncologie si hematologie pediatrica sau sau medic de specialitate oncologie medicala cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatrica/oncologie pediatrica sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in oncologie si hematologie pediatrica sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatrica.
- Initierea si continuarea tratamentului la adulti se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicală.

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum):

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:

1. Indicaţia 1 - pentru pacienţi diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicaţie de tratament cu intenţie paleativă.
2. Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanţă ECOG 0-2*)
- Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

- Status de performanţă ECOG 0-1
- Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)
- Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanţă ECOG 0-2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţa hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

---

*) Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.
Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului currant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:
Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienţii pentru care Nivolumab la iniţiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât şi în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie adjuvantă:

- Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.
- În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienţi:

- Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicaţii):

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţă): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie

Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstiţială, insuficienţă renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

- *Pneumonită mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.
În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Colită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Hepatită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 3 sau 4 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.
În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond. Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2

mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei hipofizare şi a concentraţiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.

- *Erupţii cutanate mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupţiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.
În cazul erupţiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupţiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei

reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor. La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii prin creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţă hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

---

*) Pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în

aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu

insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-

Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţa hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

---

*) Pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să

dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog

4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie

I. Indicaţii

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienţi adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament

Tratamentul cu nivolumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

- 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

Ajustări ale dozei:

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual

Reacţia adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătăţirea modificărilor radiologice şi până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 şi 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creştere de grad 2 a concentraţiei plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul iniţial al valorilor testelor de laborator şi până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creştere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită şi disfuncţie renală mediată imun	Creştere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul iniţial şi până la încheierea corticoterapiei
	Creştere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamaţiei acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituţie hormonală în condiţiile absenţei simptomelor
	insuficienţă suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	insuficienţă suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupţii cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacţii adverse	Grad 3 (prima apariţie)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor

mediate imun		
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
- În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
- La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:

- Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 µm.
- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:
Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
  - Examen clinic
  - Hemoleucograma
  - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  - Examene imagistice

- În timpul şi după terminarea tratamentului:
  - Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
  - Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACŢII ADVERSE:

a. Reacţii adverse mediate imun:
În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat şi cetoacidoză diabetică.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond.

Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- *Erupţii cutanate mediate imun*

Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita şi rabdomioliza).

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

- Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.

- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.

- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

- Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

- Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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
- Pacientii cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), daca 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 pacientii 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 doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţa hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

**) Pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ – tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală

I. Indicaţii

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune 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

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncțiunii eso-gastrice sau esofagian
- Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezecție 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 si N fiind definite astfel**:
  - T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
    - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
    - 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:
    - T4a tumora a depășit seroasa stomacului
    - T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
  - 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:
  - N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
  - N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.

- **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
  - ***Inferior (dreapta) gastrici,***
    - Marea curbură, 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
    - ***Perigastric, NOS***
    - ***Celiaci***
    - ***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:
    - Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.
    - 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 nivolaumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații**: Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- **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 contraindicaţie pentru nivolumab*)
2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
4. Insuficienţa hepatică severă*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

**) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 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 oligometsatatică), 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 potenţial-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 iniţierea 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 iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
  - 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.
  - 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 pacienţi

- Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

7. CARCINOM UROTELIAL – tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM

I. Indicaţii

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 ≥1% la nivelul celulelor tumorale, la adulţi cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării şi 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

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienţi cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinara, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenţie chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă
- **Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:**
  - 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
  - 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:
  - Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0
- Expresie tumorala PD-L1 ≥ 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 substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- **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 contraindicaţie pentru nivolumab*)
  2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
4. Insuficienţa hepatică severă*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)*)

*) *Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 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 şi în absența datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea 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 iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană – TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Nivolumab se administrează în doza 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 ăptămâni, 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 pacienţi

– Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).

- Copii şi adolescenţi – siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienţi vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 – 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos – soluţie Ringer) – p entru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare – pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost pruritul (23,1%), oboseala (17,4%) și diareea (16,8%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC

I. Indicaţii (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 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi 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 ≥ 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 substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

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 contraindicaţie pentru nivolumab)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
4. Afecţiuni cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene
5. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
6. Insuficienţa hepatică severă

7. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienţii cu scor iniţial de performanţă ≥ 2, metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecţiuni 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 excluşi din studiul clinic. În absenţa datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapia trebuie utilizat cu precauţie la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potenţial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecţiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii tratamentului. ***Sunt permise excepţii 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 investigaţii 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 pacienţii fără progresia bolii.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conţine 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 pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. OPDIVO trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm.
Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- 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. Reacţii 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 (≥ 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%) şi hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa 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

Iniţierea 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. Indicaţii (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 şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi 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 pacienţi care nu tolerează chimioterapia stadard 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 substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

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 contraindicaţie pentru nivolumab*
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison

4. Pacienţi cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator)
5. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
6. Insuficienţa hepatică severă
7. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienţii cu scor inițial de performanţă ≥ 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 excluşi din studiul. În absenţa datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi 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.

<u>*Grupe speciale de pacienți*</u>

<u>Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu</u>

Fiecare ml din acest medicament conţine 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.

<u>Vârstnici</u>

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

<u>Insuficienţă renală</u>

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi.nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm.
Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupţiile 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 reacţiilor adverse au fost uşoare până la moderate (grad 1 sau 2).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa 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

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

10. CANCER GASTRIC, DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC

I. Indicaţii (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 joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
- Status HER 2 negativ si expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Deasemenea, sunt eligibili pentru includerea în tratament și pacienţii cu adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanţa sau adjuvanţa (chimioterapie sau radio-chimioterapie)

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

- 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 contraindicaţie pentru nivolumab)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
4. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
5. Insuficienţa hepatică severă
6. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 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 absenţa datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi 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 pacienţi

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu
Fiecare ml din acest medicament conţine 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 pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. OPDIVO trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi 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 şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm.
Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- 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. Reacţii 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 (≥ 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%) şi hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa 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

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCER PULMONAR (face obiectul unui contract cost –volum)

I. Indicaţii

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive **(nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp)**.
2. În asociere cu pemetrexed si chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.
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.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- În monoterapie, 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 proporţional (STP) ≥ 50% confirmat, efectuat printr-o testare validată.
- În asociere cu Pemetrexed si 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 mutaţiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.
- Pacienţii aflaţi în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 ≥ 50%, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparaţie directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferenţe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacităţii). Alegerea tratamentului la aceşti pacienţi trebuie sa fie ghidată de profilul de siguranţă, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia.
- În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1.
- În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului pulmonar altul decat cel cu celule mici, confirmat histolopatologic, 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.

- Pacientii sunt stadializați conform AJCC ediția a-8-a, iar pacienții eligibili pentru pembrolizumab în adjuvanță sunt urmatorii:
  - Stadiul IIA cu risc crescut, definit prin tumori > 4cm: 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.

Pentru toate indicațiile:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2.
- 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.

Nota: pentru Pembrolizumab in adjuvanță – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjamentelor ALK.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţii.
- Sarcina.
- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Mutaţii activatoare EGFR sau rearanjamente ALK – **pentru indicațiile prevăzute la pct.1 si 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:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IV.
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IIA-IIIB cu risc crescut de recurență (a se vedea mai sus subcategoriile stadiale eligibile pentru pembrolizumab in adjuvanta), 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 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.
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 apariţia toxicităţii 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 apariţia toxicităţii inacceptabile.
Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariţia toxicităţii inacceptabile legată de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.
Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze si ritm de administrare).
La administrarea pembrolizumab ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, pembrolizumab trebuie administrat primul.
Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri 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, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Modificarea dozei:
- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- *Consideraţii generale*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab au apărut reacţii adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/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 apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei, dar cu continuarea acesteia timp de cel puţin 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 ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii 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. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 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. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 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 şi 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 monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi la momentul indicat în funcţie de evaluarea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză iniţială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 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 monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 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 insuficienţă 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 insuficienţă suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie 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 şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

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 monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi la momentul indicat în funcţie de evaluarea clinică) şi a

semnelor şi 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 ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 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 reacţii adverse mediate imun*

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: 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.

- *Reacţii asociate administrării in perfuzie*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie . În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi 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 şi clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti- tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 – 12 săptămâni si numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3) cât şi în cazul primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) – pot exista excepţii de la aceasta regula, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.
- 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 pacienţi adulţi si adolescenți:

Indicația 1- monoterapie pentru tratamentul adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil și metastatic)

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților si 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 maladiilor 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 si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza 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 progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 – (pacienți cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

- Pacienti cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
- Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanţă ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina si alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

**** In 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, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii si încadrarea intr-una dintre indicații)
- Evaluare biologica – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (in funcție de starea pacientului si de posibilele co-morbidități existente)

Doza si mod de administrare:

Doza recomandata pentru pacientii adulti este de 200 mg, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** in doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Doza recomandata in monoterapie la pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporala (GC) (pana la maxim de 200 mg) la interval de 3 saptamani, administrata 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 apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, in funcție de posibilitățile tehnice locale si 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficienţă 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 indicaţii*):

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in 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, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absenţa 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 adulti.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si 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 adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.
2. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conţine cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) ≥ 10.

Aceste indicatii 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 ≥ 10.

Pentru ambele indicații:

- Adulți cu vârsta ≥ 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 sa 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.
- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi 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 şi imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecţiunii).
- 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 ≥ 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 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea raspunsului 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 atentie, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. 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. Indicaţii

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 puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta peste 3 ani
- 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 puţin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată

a) Pacienti adulti
   - 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 şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor 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 apariţia toxicităţii inacceptabile.

Modificarea dozei

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacţii adverse mediate imun	**Severitate**	**Modificarea tratamentului**
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficienţă suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* 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, taratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul

	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durata ≥ 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 reacţii adverse mediate imun	În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

- Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

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 reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicităţii 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:
  - Examen clinic
  - Hemoleucograma
  - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  - Examene imagistice
- În timpul şi după terminarea tratamentului:

- Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacţii adverse

Reacţii adverse mediate imun

- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere
- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea <u>treptată</u> a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei 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 ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii 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.

- *<u>Pneumonită mediată imun</u>*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.
Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.
Pentru evenimente de gradul ≥ 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.

- *<u>Colită mediată imun</u>*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 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 şi 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 monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)
Trebuie excluse alte cauze.
Trebuie 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 ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

- *Nefrită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.
Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 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 insuficienţă 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.

- *insuficienţă suprarenală (primară și secundară); hipofizită*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.
Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie 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 şi simptome de diabet zaharat.
Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.
Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

– *tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.
Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).
Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.
Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.
În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.
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 intrerupt.

Reacţii adverse cutanate mediate imun
Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.
În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 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 precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacţii adverse mediate imun: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-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 ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 grefă 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.

Reacţii legate de administrarea perfuziei.
La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.
În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi 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. Atenţionări şi precauţii

- 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 reacţiilor 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 eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
- ***Sarcina.*** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.
- ***Alăptarea.*** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi 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 şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- ***Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.***

  Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
  La unii pacienţi, s-a raportat apariţia amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori
Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicaţie
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 şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1.
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic histopatologic de ***carcinom scuamos***, cu ***localizare in sfera ORL*** (cap şi gât), ***recurent/metastazat***, netratat anterior pentru aceasta indicație (***linia 1 pentru boala metastazată*** sau ***pentru boala recurenta după terapie multi-modala inițială*** – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).

- Expresie tumorala ***PD-L1*** cu un ***CPS ≥ 1***.
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina si alăptare
- ***In 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, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de 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 funcţie 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 durata de 30 minute***.
Protocoalele de chimioterapie asociate - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) ***sunt cele standard*** (ca doze şi ritm de administrare).
Pembrolizumab va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 şi 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 cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in 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, in 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

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.

Aceasta indicație 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

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Pacienți cu cancer colorectal, confirmat histopatologic, în stadiul metastatic (stabilit imagistic și clinic), 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*).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa 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) 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 incepe tratamentul cu pembrolizumab, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi 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 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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

Insuficienţa renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu

pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.
Insuficienţa hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 saptamani) 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 functie 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 putemic. 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.

7. CANCER DE COL UTERIN (CERVICAL) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicaţii

În asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS ≥ 1.

Pembrolizumab reprezintă o terapie de linia 1, 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 maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta ≥ 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 ≥ 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 progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- 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 incepe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situaţii: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, daca medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale 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 ≥ 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 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri 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 creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii 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 pacienţi

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă..

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – 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 putemic. 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. Indicaţii

1. În asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulţilor 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 adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 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 ≥ 18 ani.
- Ca tratament neoadjuvant/adjuvant: pacienti 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 ≤ 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 ≥ 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 hormonali 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 incepe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi 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 si 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 durata de 30 minute.

Pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile pentru tratamentul de primă linie în asociere cu chimioterapia. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuata cat mai devreme posibil (intre 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 apariţia toxicităţii 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 apariţia toxicităţii inacceptabile..

Pacienților care prezintă progresia bolii, care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau care prezintă toxicităţi 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 creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii 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 pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatica

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea raspunsului 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 putemic. 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.

Aceasta indicatie 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 si 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.

- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi 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-terapeutica:

- 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).

<u>Doza:</u>

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, 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, apariţia toxicităţii 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere 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 putemic. 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 adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10.

2. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10.

Aceste indicatii 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 ≥ 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 ≥ 10.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa 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 indicatii, 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 incepe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi 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-terapeutica:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului esofagian sau de joncțiune gastro-esofagienă.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1 pentru ambele indicații
- Determinarea expresiei HER2 pentru indicatia 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 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere 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 putemic. 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.”

DCI BLINATUMOMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

I. **INDICAŢII**: leucemie acută limfoblastică (LAL)

II. **CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT**:

- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare
- Pacienţii adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) si sa nu aiba optiuni alternative de tratament
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%

III. **CONTRAINDICAŢII**:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. **TRATAMENT**

- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice
- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea

- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- Pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puţin în primele 3 zile ale ciclului.
- La pacienţii cu antecedente/prezenţa unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare

Doze şi mod de administrare:

- LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată
  - Pacienţii pot primi 2 cicluri de tratament
  - Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
  - Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
  - Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
    - RC (remisiune completă): ≤ 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)
    - RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): ≤ 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)
  - Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcţie de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Ciclurile ulterioare	
	Zilele 1 - 7	Zilele 8 - 28	Zilele 29 - 42	Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	5 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 9 mcg/zi)	15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)		15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)	

- LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă
  - MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
  - Pacienţii trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducţie urmat de 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 pacienţilor răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului şi a riscurilor potenţiale asociate.

Doza recomandată (la pacientii cu o greutate corporala de minim 45 kg) este în funcţie de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducţie Ciclul 1	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2 - 4	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

- LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut
  - Pacienţilor copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab după 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 pacienţilor 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/m2 /zi (a nu se depăși 28 mcg/zi)

- Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:
  - La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu terapeutic
  - La copii şi adolescenţi: 10 mg/m^2 dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m^2 dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).
  - La adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab
  - Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic
  - Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central
- Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masă tumorală mare (blasti leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):
  - Dexametazonă (a nu se depăşi 24 mg/zi)
- Ajustarea dozelor
  - Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine,

sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.

- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depăşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi după întreruperea tratamentului
- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatomomab (excepţie cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea ≥ 45 kg	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m^2/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creşterea	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe
valorilor		tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1	tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1
enzimelor		(uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se	(uşor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi. Se

hepatice		escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă	escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile
		toxicitatea nu reapare.	dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

*) Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.

Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viaţa pacientului.

- Mod de administrare:
  - Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
  - Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP
  - Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.
  - Doza terapeutică la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m^2/zi sau 15
    mcg/m^2/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:
    - 10 ml/oră pentru durata de 24 ore
    - 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
    - 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
    - 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore

ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

- Siguranţa şi eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.
- Evenimente neurologice
  - au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.
  - timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
  - majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
  - rata mai mare de apariţie la vârstnici
  - se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice
- Infecţii.
  - La pacienţii cărora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2.
  - Monitorizarea atentă şi tratament prompt
- Sindromul de eliberare de citokine
  - Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de cytokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creşterea bilirubinei totale, greaţă
  - Timpul mediu de debut a fost de 2 zile
  - Monitorizare atentă
- Reacţiile de perfuzie
  - În general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei
  - Unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare
  - Monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament
- Sindromul de liză tumorală

- Poate fi ameninţător de viaţă
- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie

- Imunizări
  - Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puţin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului şi până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament
  - Datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

PRESCRIPTORI:

Iniţierea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicul hematolog.

Iniţierea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM

I. Indicaţii:

A. Cancer gastric

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociaţie cu paclitaxel nu este adecvat

B. Cancer hepatocelular

In monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu carcinom hepatocelular in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib.

C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutaţii 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 afecţiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fara celule mici metastatic care prezinta 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. Pacienţi cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină şi/sau fluoropirimidină

2. Pacienţi cu *carcinom hepatocelular* in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib

3. Pacienţi cu *cancer pulmonar fara celule mici* in stadiul metastatic care prezinta *mutatii EGFR*

4. Pacienţi cu *cancer pulmonar fără celule mici*, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

5. Vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

A. Cancer gastric

Tratament de linia a II-a în combinaţie cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.

Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicaţie cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicaţia trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicaţie cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol şi dexametazonă.

B. Carcinom hepatocelular metastatic

Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

Tratament de linia I in 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 si modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute in 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 substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- 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

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1**: ≥ 1,5 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15**: ≥ 1,0 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1**: ≥ 100 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15:** ≥ 75 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinație cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1**: ≥ 1,5 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1**: ≥ 100 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN

Modificarea dozelor:

1. Reacţii asociate administrării în perfuzie: În cazul reacţiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienţilor trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB şi tratată în funcţie de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obţinerea controlului medicamentos al TA

3. Proteinurie: Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării apariţiei sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este ≥ 2+ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza 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 situaţii:
proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic

În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiţii de siguranţă cu terapie antihipertensivă

la pacienţii la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever

la pacienţii la care survin perforaţii gastro-intestinale

în cazul apariţiei sângerărilor de grad 3 sau 4

dacă apar fistule spontane

dacă apar reacţii asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4

progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puţin 4 săptămâni înainte de o intervenţie chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicaţii ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. INDICAȚII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanturi usoare (AL)

II. CRITERII DE INCLUDERE

Mielom Multiplu (MM)

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
- În asociere cu lenalidomidă 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 şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu pomalidomidă 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 tratamen – doar DARATUMUMABUM s.c.
- În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou dignosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

Amiloiodoza cu lanțuri ușoare

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată - doar DARATUMUMABUM s.c..

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina şi alăptarea.
- infecţia activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

II. 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 daratumamab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Inaintea initierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testari pentru depistarea infectiei cu VHB.
La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolig/infectionist 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/infectionist.

Doza recomandată este de:

a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
b. 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:
Mielom multiplu

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 – 6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7 - 54[a)]	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii[b)]	la interval de patru săptămâni

[a)]Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.
[b)]Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m2 şi prednison 60 mg/m2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9).

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienţilor nou diagnosticaţi şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8 Săptămânile 9-16[a]	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1-8[b]	la interval de două săptămâni

[a)] Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

[b])Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m2 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 durata 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

A. Daratumumab în asociere cu lenalidomida și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8 Săptămânile 9-24[a]	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

[a)] Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

[b)] Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

2. Mielom multiplu recidivant/refractor

A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1 – 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24[a)]	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b)]	la interval de patru săptămâni

[a)] Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.
[b)] Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >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)

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1 – 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24[a)]	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b)]	la interval de patru săptămâni

[a)]Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.
[b)]Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrată ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

C. Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1 – 9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10 - 24[a)]	la interval de două săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b)]	la interval de patru săptămâni

[a)] Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.
[b)] Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m2 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 vârsta >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)[a)]

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluție injectabilă administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1 – 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9- 24[b)]	la două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[c)]	la patru săptămâni

[a)] În studiul clinic, daratumumabum a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.

[b)] Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9

[c)] Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m2 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 masă 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.

3. 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[a)]	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opțiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opțiunea 2 (perfuzie în doză divizată)				

Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)b)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)c)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

[a)] Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).

[b)] Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.

[c)] Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii.

Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie

Administrare daratumumab 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.

4. Premedicaţie şi medicaţie 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)

- **<u>Monoterapie</u>**:
  - 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.
- **<u>Tratament asociat:</u>**
  - Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.
  - Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
  - Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează prefuzia sau injecția cu daratumumab

- În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
- Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 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 s au in j ec ți e 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:**
  - Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratummab
  - Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab se administează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu,dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare
  - Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamenului 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.

5. Modificarea dozelor.
Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.
Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

6. Omiterea unei (unor) doze.
Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

IV. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. 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:
  - înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
  - 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
- Înaintea tratamentului, 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 iniţiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat și definitive
- 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 infecţie.

C. Interferenţa cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):
Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine şi a Rh-ului.

Pacienţilor trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul şi fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înştiinţat centrul de transfuzii de sânge despre această interferenţă cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgenţă, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilităţii încrucişate.

C. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:
Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1κappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.

B. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia
Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

C. Sarcina.
Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potenţiale pentru făt.
În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

D. Alăptarea.

Nu se cunoaşte efectul daratumumab asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REACŢII ADVERSE

- **Infecţii:** pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice şi limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilaţie atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greaţă; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**: fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacţii legate de perfuzie**

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanţa 10ctive sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- Contraindicații conform RCP ciclofosfamidă:
  - hipersensibilitate la ciclofosfamidă, 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 administrarea tratamentului cu bortezomib:

- Hipersensibilitate la substanţa activă, bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

– Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Mielom Multiplu

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

Amiloidoza cu 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 pacienţilor lunar în primul an şi atâta timp cât sunt în tratament. EFPP şi dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriţi următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

– Troponina, NTproBNP

– Creatinina, Proteinuria/24 ore

– Teste hepatice

– ECG, Ecocardiografie

Criterii validate pentru evaluarea raspusului precoce (la 3 şi 6 luni de tratament):

1. **Răspuns hematologic**:
   - Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice şi urinare negative + lanţuri uşoare libere
   - (FLC) normale
   - Very Good Parţial Response (VGPR): dFLC < 40 mg /dl
   - Răspuns parţial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
   - Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. **Răspuns cardiac**: scăderea NTproBNP cu >30% şi cu > 300 ng/L
3. **Răspuns renal**: reducerea proteinuriei cu > 30% (urina / 24 ore)
4. **Răspuns pe afectarea hepatică:** reducerea fosfatazei alcaline cu >50% şi / sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm
5. **Răspuns pe afectarea neurologică**: îmbunătăţirea vitezelor de conducere (EMG)

Criterii pentru întreruperea tratamentului:
Numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib. Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este < 25000/µl sau în cazul asocierii cu 12rednison şi 12rednisone, dacă numărul de trombocite este ≤30000/µl.

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite ≤30 × 10^9 /l sau NAN ≤0,75 x 10^9 /l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1).

În caz de toxicitate alta decât cea hematologică de Gradul ≥ 3 tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la Gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m2 la 1 mg/m2 , sau de la 1 mg/m2 la 0,7 mg/m2).
În caz de neuropatie Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 se recomandă întreruperea tratamentului cu bortezomib până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu bortezomib, se scade doza la 0,7 mg/m2 o dată pe săptămână.
În caz de neuropatie Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă se întrerupe tratamentul cu bortezomib

VI. PRESCRIPTORI:
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”

DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 152, cod (L01XC26): DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

I. **Indicatii**:

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 pacienţilor adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

II. **Criterii de includere in tratament:**

- Pacienti adulți cu LAL recidivată sau refractară, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pacienţi adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un ITK să fi eșuat.

III. **Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Zaharoză, Polisorbat 80, Clorură de sodiu, Trometamină)
- Pacienţi care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienţi cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

IV. **Tratament:**

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu 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. Toţi 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/m² pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m 2), 8 (0,5 mg/m 2) și 15 (0,5 mg/m2)**.

Ciclul 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/m² pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²)** sau,
- **pentru pacienții care nu obțin RC/RCi**: **1,8 mg/m²** pe ciclu, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²)**
- Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

	Ziua 1	**Ziua 8**	**Ziua 15**
Schema de dozare pentru Ciclul 1			
Toți pacienții:			
Doza (mg/m²)	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/m²)	0,5	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		
Pacienții care nu au obținut RC sau RCi:			
Doza (mg/m²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		

RC este definită ca <5% blști în măduva osoasă și absența blștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite ≥ 100 × 10^9/l și număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1 × 10^9/l) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

RCi este definită ca <5% blști în măduva osoasă și absența blștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite < 100 × 10^9/l și/sau NAN < 1 × 10^9/l) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

- Recomandari premedicatie:
    - Pentru pacienți cu limfoblști circulanți, înainte de prima doză se recomandă citoreducția cu o combinație de hidroxiuree, steroizi și/sau vincristină, până la un număr de blști periferici ≤ 10000/mm^3.
    - Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic înainte de doză
    - Pentru pacienţi cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicaţie pentru reducerea nivelului de acid uric şi hidratarea. Pacienții trebuie ținuți 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. Atentionari:

La pacienţii cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat INOTUZUMAB OZOGAMICIN au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal BVO/SOS severă, care pune 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:

Iniţierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

DCI DURVALUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. Definitia afectiunii: cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

I. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):
DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la ≥ 1%** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala) si face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. status de performanta 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 ≥ 1% (confirmata printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

III. Criterii de excludere:

1. sarcina /alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficienta renala severa
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 sistemica (maxim echivalent a 10mg 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
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 biologica – adaptat la fiecare pacient în parte, in funcție de decizia medicului curant

Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu durvalumab

In 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).

- In cazul evaluărilor imagistice se va lua in considerare posibilitatea apariției ***unui proces inflamator post-radioterapie*** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).
- In aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având in vedere posibilitatea apariției unei ***false progresii de boala***. In astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistica, după începerea tratamentului cu durvalumab.

Doza

Doza recomandată de durvalumab este **10 mg/kg,** administrată sub formă de ***perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute*** o dată la interval de ***2 săptămâni sau 1.500mg la interval de 4 saptamani. Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie sa primească o doză calculată în funcție de greutate,echivalentă cu IMFINZI 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***.

Modificarea dozei

- 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 si de tipul acesteia (mediată sau non-mediata imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

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

V. 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 biologica: in funcție de decizia medicului curant

VI. 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 si a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	**Severitate**[a]	**Modificarea tratamentului cu Durvalumab**	**Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva**
Pneumonită mediată imun/ boală pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3-5 x LSN și/sau bilirubină totală >1,5-3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5-≤8 x LSN sau bilirubină totală >3-≤5x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST >3 x LSN și bilirubină totală >2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

Reacție adversă	Severitate[a]	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	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
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5-3x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică >3x valoarea inițială sau >3-6xLSN; Grad 4 cu creatinină serică >6xLSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat trazitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea[b]	Inițiați tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea[c]	Inițiați tratament cu prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

Reacție adversă	Severitate[a]	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea[d]	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

[a] Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

[b] 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.

[c] Opriți definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

[d] Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic
- toxicitate inacceptabilă,
- după un tratament de maximum 12 luni
- Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a ***falsei progresii de boala***, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda 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. Definiția afecțiunii - Cancer bronhopulmonar cu celule mici

I. Indicația terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):

Durvalumabum administrat in 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”.

Aceasta indicație se codifica la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
3. pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netratați anterior (necesita confirmare histologica a bolii si imagistica a stadiului avansat); pot fi incluși in 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 si care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurentei bolii.

Nota: pot beneficia de durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmata imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina /alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

1. pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui
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 in doza echivalenta 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, in 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 (cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extins - ES-SCLC)
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

<u>Doza si mod de administrare</u>

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 ≤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 durata de 1 oră.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic.

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 si de tipul acesteia (mediata/ ne-mediata imun) , administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament in 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 ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau in cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu).

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

V. 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 biologica: in funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant si cu acceptul pacientului, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa 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 ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

DCI AVELUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM

1. CARCINOM CU CELULE MERKEL

I. Indicaţii

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

Această 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 performanţă ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.
- Avelumab poate fi utilizat în indicaţia menţionată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă renală severă
- Insuficienţă hepatică severă

*) Pacienţii cu următoarele afecţiuni au fost excluşi din studiile clinice:

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- boală autoimună activă sau în antecedente;
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
- transplant de organ;
- afecţiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecţie activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C.

*) După o evaluare atentă a riscului potenţial asociat cu aceste condiţii, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale (observaţie similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab şi pembrolizumab).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienţii cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată şi cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

- apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
- necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.

Premedicaţie

Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie asociată perfuziei, premedicaţia pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariţiei efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Management

Pacienţii care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar şi la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

- Reacţii asociate perfuziei
- Pneumonită mediată imun
- Hepatită mediată imun
- Colită mediată imun
- Patologii endocrine mediate imun:
  - Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
  - Insuficienţă suprarenaliană
  - Diabet zaharat de tip 1
- Nefrită şi disfuncţie renală mediate imun
- Alte reacţii severe adverse mediate imun:
  - miocardită care a inclus cazuri letale,
  - miozită,
  - hipopituitarism,
  - uveită,
  - sindrom Guillain-Barré

Managementul acestor efecte secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)

- corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc este tratamentul de elecţie pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituţie hormonală, etc.)

VII. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Avelumab la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezenţa progresiei radiologice la pacienţi care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
  - apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
  - alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
  - necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori
Medici din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER RENAL

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)
Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.
Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,
- boala netratata anterior
- stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala
- vârsta > 18 ani

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienți
- ECOG mai mare de 2 (cu exceptia cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienti cu ECOG mai mare de 2 – in 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 aceeasi clasa terapeutica).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni 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 înaintea 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) si / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, 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 in doza echivalenta terapeutic) 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 ≥ 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. Indicaţie (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 indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- vârsta > 18 ani
- carcinom urotelial avansat local sau metastazat, confirmat histologic
- sunt eligibili 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 substanţa 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 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 avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea 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 cat 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 ≥ 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 in 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 poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

1. CARCINOMUL UROTELIAL

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- la cei care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%*

**Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

I. Criterii de includere

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivata inoperabila.
- status de performanta ECOG 0 - 2
- pacienţi cu carcinom urotelial netrataţi anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezinta recidiva bolii in timpul sau in 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

* Insuficienta hepatica in orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in 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 cronica de etiologie virala, 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 si 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 pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

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 menţine un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in 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 şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (*la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu si cu acordul pacientului*):
- În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală
- În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutica:
- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Monitorizarea răspunsului la tratament si a toxicităţii:

- Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi 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 (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se recomanda repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arata progresia bolii si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in 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 – **<u>in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului</u>**
- Decizia medicului curant
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.
Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1-2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun
În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.
Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

Hepatită mediată-imun
În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun
În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab .

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.
Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1-2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun
În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent

Reacţii asociate perfuziei
Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Alte reactii adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. In functie de gradul de severitate al reactiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amanata si administrati corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie intrerupta definitiv in cazul recurentei oricarei reactii adverse de grad 3 mediata imun si in cazul oricarei reactii adverse de grad 4, mediata imun.

VI. Prescriptori
Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)

A. Indicatia terapeutica (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 performanta 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, in 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 excipienţi
- Sarcina sau alaptare

Contraindicații relative:
- Insuficienta hepatica moderata sau severa
- 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 şi pacienți cu funcție hematologică şi 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 sistemica 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-terapeutica:
- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifica pentru mutațiile prezente EGFR - in 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 recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată

si 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 şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

Insuficiență hepatica

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

Copii şi adolescenți

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi 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 in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără

deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

B. Indicaţie terapeutica (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 pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor ţintite corespunzătoare

Acesta indicaţie 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 performanta ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **<u>fără</u>** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic si imagistic
- Progresia bolii, in timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala „ALK pozitiva"), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcină

Contraindicații relative*:

*Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in 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 cronica de etiologie virala, 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 in faza de inducție se repeta la interval de **trei săptămâni** si 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** administrata prin perfuzie intravenoasa **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-terapeutica:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - in funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienţii 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 radiologica inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologica a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologica a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant si este recomandat daca nu exista progresie clinica (simptomatica).

Modificarea dozei:

NU se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie ***amânată*** si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in 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 şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficienţă renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite

formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

Insuficienţă hepatica: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient

Copii şi adolescenți: siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

Statusul de performanţă: Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatica semnificativa.
- 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

C. Indicație terapeutica (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 ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) si care nu prezinta 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.**

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:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta 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 ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

II. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
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**:*

- Insuficienta hepatica moderata sau severa
- 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 şi pacienți cu funcție hematologică şi 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 sistemica 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-terapeutica:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi 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 recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si 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 şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

Insuficiență hepatica

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost

studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

Copii şi adolescenţi
Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi 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 in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana 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 in 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 si 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 terapeutica (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 ≥50% din CT si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitata de tratament de 1 an).

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:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIA de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență (conform Anexei nr. 1)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT.

II. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

***Contraindicații relative**:*

- Insuficienta hepatica moderata sau severa
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi 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 sistemica 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-terapeutica:

- 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 situatii intervine prima.

Modificarea dozei:

- Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si 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 şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

Insuficiență hepatica

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

Copii şi adolescenți

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si 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

- Intreruperea tratamentului datorită apariției posibilelor leziuni de boală la examenele imagistice, fără deterioare 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)
- Tratamentul 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori
Inițierea si 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) şi etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanta 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*:

** Insuficienta hepatica in orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in 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 cronica de etiologie virala, 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-terapeutica:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Doza si mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducţie, 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 şi 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, daca 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 pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

Modificarea dozei:

NU se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in 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 şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:
Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.
Insuficiența hepatica: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.
Pacienţi vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.
Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2: pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului
- Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale 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
- In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatica semnificativa.
- 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 in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

– Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul ***cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat***, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 ≥ 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 maladiilor 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 si 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 ≥1%.

II. Criterii de excludere

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina

Contraindicații relative*:

* Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in 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 cronica de etiologie virala, 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-terapeutica

- Evaluare imagistica prin care se arata stadiul avansat de boala
- Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

Doza si mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg sau de 1200mg, administrat prin perfuzie intravenoasă, **SAU 1875 mg la interval de 3 saptamani, administrată subcutanat,** urmată de administrarea a ***nab-paclitaxel in doza de 100 mg/m2***. La fiecare **ciclu de 28 zile**, ***Atezolizumab*** trebuie administrat **la fiecare 14 zile pentru doza de 840mg, respectiv la fiecare 21 zile pentru doza de 1200mg administrată în perfuzie intravenoasă SAU 1875mg 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 pacienţilor până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, in cazul in care nu exista si progresie clinica (simptomatica).

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora.
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

- apariția progresiei imagistice a bolii daca nu exista beneficiu clinic sau daca exista si progresie clinica (simptomatica)
- apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
- apariția unei reacții adverse severe mediată imun (gradul 4, amenințătoare de viața) sau reapariția unei reacții de gardul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in 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 si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- la decizia medicului/pacientului.

VII. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea si continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

5. <u>CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC)</u> (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 **<u>codul 102</u>** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul 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 co-morbidităţilor asociate sau pacienții cu HCC potenţial rezecabil care refuză intervenţia 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
- 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 neinfectați 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*

**After a careful evaluation of the potential increased risk of adverse effects, treatment with atezolizumab in combination with bevacizumab may be used in these patients, if the treating physician considers the benefits outweigh the potential risks.*

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 saptamani, administrată subcutanat**. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administreaza 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 ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 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 excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie 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:

Insuficienţa renală:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă 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.

Insuficienţa hepatică:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficienţă 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 excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea:
Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cat 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, constipatie, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmo-plantară.

Reacţii infuzionale:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60-90min. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii infuzionale de grad 3 sau 4.

Măsuri de precauţie specifice HCC:
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 in 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.

Anexa nr. 1

Stadializarea cancerului pulmonar AJCC – TNM editia

Categoria T (tumora primară)

T1a = tumoră mai mică de 1 cm

T1b = tumoră mai mare de 1 cm, dar mai mică sau egală cu 2 cm

T1c = tumoră mai mare de 2 cm, dar mai mică sau egală cu 3 cm

T2 = dimensiunea tumorii mai mare de 3 cm, dar mai mică/egală cu 5 cm sau tumoră cu invazia bronhiei principale (fără carină), invazia pleurei viscerale (PL1 sau PL2) sau atelectazie sau pneumonita obstructiva până la hil

T2a = tumoră mai mare de 3 cm, dar mai mică sau egală cu 4 cm

T2b = tumoră mai mare de 4 cm, dar mai mică sau egală cu 5 cm

T3 = dimensiunea tumorii mai mare de 5 cm, dar mai mică decât 7 cm sau care invadează direct pleura parietală (PL3), peretele toracic, nervul frenic, pericardul parietal, sau nodul(i) tumoral(i) separaţ(i) în același lob cu tumora primară

T4= tumoră cu dimensiunea mai mare de 7 cm sau tumoră de orice dimensiune cu invazia diafragmului, mediastinului, cordului, vaselor mari, traheei, nervului laringian recurent, esofagului, corpi vertebrali, carinei sau nodul(i) tumoral(i) separați într-un lob ipsilateral diferit tumora primară

Statusul Ganglionilor (N)

Nx = ganglionii regionali nu pot fi evaluați

N0 = fără metastaze ganglionare regionale

N1 = sunt invadați ganglionii ipsilaterali peribronșici, hilari sau intrapulmonari, inclusiv invazie directă (prin contiguitate)

N2 = sunt invadați ganglionii mediastinali sau subcarinali ipsilaterali

N3 = afectare ganglionară contralaterală (mediastinal sau hilar); afectarea ganglionilor ipsilaterali sau contralaterali subclaviculari sau supraclaviculari

Gruparea pe stadii de boală (cu interes pentru eligibilitatea pentru Atezolizumab)

Stadiul IIA cu tumori >4cm: **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: T3, N2, M0”

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM

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 CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaţionale 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 şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaţionale 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 ≥ 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

Acestă 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:
- Varsta 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:
- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
- Progresie a bolii sub tratatment cu inhbitori ai căi 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 concomitentă definitivă
b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic

- Expresie PD-L1 în ≥ 50% din celulele tumorale, fără mutații 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 indicația 1 și 2:

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceaste indicatii terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥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 prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

Criterii de excludere indicația 3:

- Pacienți care nu au fumat niciodată (<100 de țigări în cursul vieții)
- Mutații EGFR, translocații ALK, fuziuni ROS1, PD-L1 în <50% din celulele tumorale
- Transplant de organe
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru această indicatie terapeutică (nu reprezinta contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥2
- Boală intestițială pulmonară simptomatică*
- 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 prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- In condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic

- Menținerea consimțământului pacientului

I. Tratament si mod de administrare

Doza recomandată
Doza recomandata este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

Modificări ale dozei
Nu se recomandă scăderi ale dozei. În 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[a]	Severitate[b]	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
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 ≤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 ≤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 ≤5×LSVN sau bilirubină totală >1,5 și ≤3×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 ≤10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile ținițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	

	Gradul ≥3 cu AST sau ALT >5×LSVN sau Bilirubină totală >3×LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze 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 ≤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 ≤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-hiperglicemiante, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	

Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	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 reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de 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 ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncți e renală	Valori crescute ale creatininei de 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 nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra- gazdă, sindrom	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		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 ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneurop	– Gradul 3, pe baza tipului		

demielinizantă cronică, encefalită, *miastenia gravis*, neuropatie miocardită, purpură imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie tiroidită)	de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	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
Reacții asociate cu administrarea perfuziei[a]			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului – 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 clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:
Evaluare imagistica 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 intreruperea 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 sa aibă beneficiu clinic

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN

I. Indicații terapeutice

- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) 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/refractar, 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;
- Infecţii 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.
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl) (conform RCP bendamustină)
- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respective, la < 75000/µl) (conform RCP bendamustină)

IV. Tratament

DLBCL netratat anterior

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP), urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie;
- Fiecare ciclu de tratament dureaza 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 mg/m², ciclofosfamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m² și prednison 100 mg/zi, se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doza de **1,8 mg/kg** în Ziua 1 a ciclurilor 1-6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu. Polatuzumab Vedotin, rituximab, ciclofosfamida 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 administreaza 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu bendamustină;
- Fiecare ciclu de tratament dureaza 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, in doza de **1,8 mg/kg**, în Ziua 2 a ciclului 1 și Ziua 1 a ciclurilor 2-6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu;
- Rituximab administrată intravenos, in doză de 375 mg/m² în Ziua 1 a ciclurilor 1-6;
- Bendamustina administrată intravenos, in doză de 90 mg/ m²/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.

Reacţiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

Există diferite modificări potențiale ale dozei de Polatuzumab Vedotin la pacienții cu DLBCL netratat anterior și la cei care sunt recidivanți sau refractari.

Modifiări 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[a]	Neuropatie senzorială: • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. • Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. Neuropatie motorie: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătţirea la Grad ≤1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie,
	Gradul 3[a]	Neuropatie senzorială: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 2. • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. Neuropatie motorie: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătţirea la Grad ≤ 1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi cea mai severă recomandare prezentată mai sus.
	Gradul 4	Întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.

Indicație	Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei

R/R DLBCL	Gradul 2–3	• Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Dacă s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, reluați Polatuzumab Vedotin la o doză redusă permanent de 1,4 mg/kg. • Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți Polatuzumab Vedotin . • Dacă nu s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, întrerupeți Polatuzumab Vedotin .
	Gradul 4	Întrerupeți 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 netratat anterior	Gradul 3–4 Neutropenie	Întrerupeţi întreg tratamentul până când ANC* se ameliorează la > 1000/µl. Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl după Ziua 7: • reluaţi întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
	Gradul 3–4 Trombocitopenie	Întrerupeţi întreg tratamentul până când nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl după Ziua 7: • reluaţi întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
DLBCL R/R	Gradul 3-4 Neutropenie[1]	Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea ANC revine la > 1000/µl. Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor. Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl după Ziua 7: • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m^2 la 70 mg/m^2 sau de la 70 mg/m^2 la 50 mg/m^2.

	Gradul 3-4 Trombocitopenie[1]	Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la >75000/µl. Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor. Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl după Ziua 7: • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m^2 la 70 mg/m^2 sau de la 70 mg/m^2 la 50 mg/m^2. • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m^2, întrerupeți tot tratamentul.

[1]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 reacţiilor 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	Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin şi administraţi tratament de susţinere. Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin . În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurenţa oricăror simptome de grad 3, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin . În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absenţa reacţiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate crescută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute. Pentru următorul ciclu, administraţi în perfuzie Polatuzumab Vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacţii legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administraţi premedicaţie pentru toate ciclurile.
	Gradul 4 IRR	Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin imediat. Administraţi tratament de susţinere. Întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin .

*ANC: număr absolut de neutrofile

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
Infecții active severe.

Contraindicații legate de tratamentul cu rituximab:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

Contraindicații legate de tratamentul cu ciclofosfamidă:

- hipersensibilitate la ciclofosfamidă, 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 substanţa activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienţi.

Contraindicaţii pentru administrarea intravenoasă:

- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antracicline
- Mielosupresie marcată persistentă şi/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice şi/sau radioterapie
- Tratamentul anterior cu doxorubicină şi/sau alte antracicline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) şi antracendione
- Infecţie generalizată
- -Insuficienţă hepatică severă
- Aritmii severe, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută - Tendinţă hemoragică crescută
- Alăptarea

Contraindicaţii legate de tratamentul cu bendamustină

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumerați
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, 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 prezenţa unei infecţii active grave.

Vaccinurile cu virus viu sau viu atenuat nu trebuie administrate concomitent cu tratamentul.

Femeile însărcinate trebuie sfătuite cu privire la riscul pentru făt.

Pacientele cu potenţial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Polatuzumab Vedotin și timp de cel puțin 9 luni după ultima doză. Pacienții cu partenere având potenţial 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, toţi pacienţii trebuie supuşi testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puţin statusul AgHBs şi statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienţii cu forma activă a hepatitei B nu trebuie trataţi cu medicamentul rituximab. Pacienţii la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultaţi de către specialişti în boli hepatice înainte de a începe tratamentul şi trebuie să fie monitorizaţi şi controlaţi conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite și de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.

Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienţii să înceapă tratamentul cu doxorubicină şi trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariţiei insuficienţei cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficienţă cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcţiei cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multipla (AGMU) sau ecocardiografie (ECO).

Pacienţii cu insuficienţă hepatica severă nu trebuie să primească doxorubicină.

Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte şi în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia şi/sau granulocytopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicităţii hematologice a doxorubicinei şi reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. În timpul tratamentului, concentraţia serică de acid uric poate creşte. În cazul apariţiei hiperuricemiei trebuie iniţiat tratamentul antihiperuricemic.

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Toxicitate inacceptabilă;
- Decizia pacientului.
-

VI. Prescriptori

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM

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 CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaţionale 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 şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaţionale 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 ≥ 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

Acestă 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:
- Varsta 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:
- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
- Progresie a bolii sub tratatment cu inhbitori ai căi 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 concomitentă definitivă
b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic

- Expresie PD-L1 în ≥ 50% din celulele tumorale, fără mutații 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 indicația 1 și 2:

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceaste indicatii terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥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 prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

Criterii de excludere indicația 3:

- Pacienți care nu au fumat niciodată (<100 de țigări în cursul vieții)
- Mutații EGFR, translocații ALK, fuziuni ROS1, PD-L1 în <50% din celulele tumorale
- Transplant de organe
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru această indicatie terapeutică (nu reprezinta contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥2
- Boală intestițială pulmonară simptomatică*
- 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 prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- In condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic

- Menținerea consimțământului pacientului

I. Tratament si mod de administrare

Doza recomandată
Doza recomandata este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

Modificări ale dozei
Nu se recomandă scăderi ale dozei. În 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[a]	Severitate[b]	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
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 ≤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 ≤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 ≤5×LSVN sau bilirubină totală >1,5 și ≤3×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 ≤10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile ținițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	

	Gradul ≥3 cu AST sau ALT >5×LSVN sau Bilirubină totală >3×LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze 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 ≤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 ≤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-hiperglicemiante, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	

Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	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 reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de 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 ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncți e renală	Valori crescute ale creatininei de 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 nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra- gazdă, sindrom	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		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 ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneurop	– Gradul 3, pe baza tipului		

demielinizantă cronică, encefalită, *miastenia gravis*, neuropatie miocardită, purpură imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie tiroidită)	de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	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
Reacții asociate cu administrarea perfuziei[a]			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului – 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 clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:
Evaluare imagistica 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 intreruperea 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 sa aibă beneficiu clinic

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

DCI: DASATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM

Indicaţie:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii şi adolescenţi nou diagnosticaţi cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.
- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi:
- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Tratament:

A. Doze:

- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii
- La copii şi adolescenţi doza recomandată se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutăţii corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puţin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puţin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puţin de 45 Kg	70 mg
cel puţin 45 de kg	100 mg

Următoarele creşteri ale dozei, sunt recomandate la copiii şi adolescenţii care nu obţin un răspuns hematologic, citogenetic şi molecular la momentele de referinţă recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimate	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza iniţială	Creştere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
  - LMC în fază cronică (doză iniţială 100 mg o dată pe zi):
  - dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 50.000/mmc se opreşte tratamentul; când neutrofilele cresc ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 50.000/mmc se reia tratamentul la doza iniţială.
  - În caz de recurenţă, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
  - LMC în fază accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză iniţială 140 mg o dată pe zi):
  - dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 10.000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
  - dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul; când neutrofilele ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 20.000/mmc se reia tratamentul la doza de start iniţială.
  - dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
  - dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologică:**
  - reacţie adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
  - tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse; tratamentul se reia cu aceeaşi doză în cazul în care este prima apariţie a reacţiei adverse şi în doză redusă în cazul unei recurenţe.
  - reacţii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:

- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse şi poate fi reluat conform necesităţilor la o doză redusă în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenţia de fluide; monitorizare atentă a pacienţilor, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacţii adverse) şi gestionarea promptă a manifestărilor apărute
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţă la tratament
2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- iniţierea la pacienţii adulţi se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului la pacienţii adulţi se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.
- iniţierea la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică
- continuarea tratamentului la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: LAPATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - neoplasm mamar

II. Stadializarea neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

a) pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.
   Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare **in situ** ISH pentru HER2;
b) în asociere cu capecitabină, la pacienţii cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline şi taxani şi terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

- pacienţi care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicaţia de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;
- pacienţi care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicaţia de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;
- femei în postmenopauză;
- neoplasm de sân stadiul IV;
- tumori pozitive ER şi/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);
- fracţia de ejecţie cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);
- scor ECOG 0- 2.

V. Criterii de excludere:

- determinări secundare în criza viscerală;
- insuficienţă cardiacă simptomatică;
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări
Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potenţialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauţie la administrarea lapatinib în afecţiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
- boală pulmonară interstiţială şi pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă şi poate determina insuficienţă respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morţii fiind incertă;
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1*02:01 şi DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă;
- diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacţii cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau CYP2C8, şi a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea şi absorbţia lapatinibului.

Contraindicaţii:
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

VI. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcţie de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puţin o oră înainte sau cu cel puţin o oră după ingestia de alimente.

Pacienţii vârstnici: datele obţinute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferenţe în eficacitatea şi siguranţa asocierii lapatinib + letrozol la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani şi < 65 de ani.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea utilizării lapatinib la pacienţi cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficienţă renală: la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă se recomandă prudenţă, întrucât nu există date disponibile.

Insuficienţă hepatică: administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudenţă. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Ajustări ale dozei
Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puţin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);
- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicaţii (crampe abdominale moderate spre severe, greaţă sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanţă scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puţin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reiniţierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);
- modificările funcţiei hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacţii care pun viaţa în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului:

- imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;
- înainte de începerea tratamentului şi apoi lunar - determinarea toxicităţii hepatice prin examen biochimic;
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) şi FEVS;
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;
- identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: NILOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM

Indicaţie:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienţilor adulţi şi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienţi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Tratament:

A. Doze:

- **Pacienţii adulţi** - doza recomandată de Nilotinib este:
- 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
- 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacienţii pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m^2)
  - Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m^2 de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropriată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentraţii diferite pentru a se obţine doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m^2 de două ori pe zi

Suprafaţă corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m^2	50 mg
0,33 - 0,54 m^2	100 mg
0,55 - 0,76 m^2	150 mg
0,77 - 0,97 m^2	200 mg
0,98 - 1,19 m^2	250 mg
1,20 - 1,41 m^2	300 mg

1,42 - 1,63 m^2	350 mg
≥ 1,64 m^2	400 mg

*) Nu există experienţă privind tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani.

*) Nu există date la pacienţii copii şi adolescenţi recent diagnosticaţi, cu vârsta sub 10 ani, şi

*) există date limitate la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariţiei **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 2):

Tabelul 2

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi şi LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 10^9/l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite > 50 x 10^9/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 0,5 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 10 x 10^9/l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite > 20 x 10^9/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.

- **Creşteri ale valorilor lipazemiei:**
- în cazul creşterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

- **Creşteri ale valorilor bilirubinemiei** şi ale concentraţiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice**:
- în cazul creşterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib ca terapie de prima linie şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib 300 mg X 2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
- la 4 săptămâni în primul an
- la 6 săptămâni în al doilea an
- apoi la 12 săptămâni
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL $\leq$ 0.0032%IS)
- pentru pacienţii 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 şi MR4.5. Pacienţii care îşi menţin nivelele BCR-ABL între MMR şi MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.
- Pacienţilor care pierd MMR trebuie să li se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400 mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR şi apoi la 12 săptămâni.

2. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
    a. la 4 săptămâni în primul an
    b. la 6 săptămâni în al doilea an
    c. apoi la 12 săptămâni
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL $\leq$ 0.0032%IS)
- la pacienţii cu pierdere confirmată a MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.01%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidenţiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.1% IS) trebuie să se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.
- Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.
- Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR sau MR4 şi apoi la 12 săptămâni.

3. Intoleranţă la tratament

4. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competenţe sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 160, cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenţie neurochirurgicală de urgenţă sau care nu poate fi operat;
- prezenţa a cel puţin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);
- creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;
- vârsta >= 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienţii cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenţia chirurgicală este indicată;
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi mod de administrare

- Doza iniţială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienţilor cu ASCG este 4,5 mg/m^2, concentraţiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.
- Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W0,425 x H0,725) x 0,007184.
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentraţiile de 5 până la 15 ng/ml.
- Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în limita intervalului-ţintă, pentru a se obţine eficacitatea optimă, în funcţie de tolerabilitate.
- Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.
- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţia cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentraţia sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
- Recomandările privind dozele la pacienţii copii şi adolescenţi cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienţii adulţi cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

- Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienţii trataţi pentru ASCG.
- Concentraţiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza iniţială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după iniţierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;
- investigaţii imagistice (IRM):
    a. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;
    b. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice IRM);
- reacţii adverse severe sau contraindicaţii;
- lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

II. Indicaţii: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

- pacienţi adulţi cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariţiei de complicaţii (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezenţa anevrismului sau prezenţa tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenţie chirurgicală imediată;

- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidenţă de categorie 1);
- creşterea în dimensiuni a angiolipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- evaluarea funcţiei renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienţii cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenţia chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.
- Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doza prescrisă.
- Hipertensiunea la pacienţii cu AML trebuie tratată de primă intenţie cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii trataţi cu un inhibitor de mTOR (evidenţă de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

- Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opţiune ce va fi luată în considerare pentru pacienţii trataţi pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după iniţierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;
- investigaţii imagistice (CT sau RMN):
  - la fiecare 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;
  - RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul iniţial;
- evaluarea cel puţin anuală a funcţiei renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice RMN);
- reacţii adverse severe sau contraindicaţii;
- lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

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

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

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

_____

*) Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deşi au fost administrate cel puţin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate şi administrate corect, în monoterapie şi/sau combinaţie.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alţi derivaţi de rapamicină sau la oricare dintre excipienţi;
- pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă;
- pacienţi care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze şi mod de administrare

- Doza iniţială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienţilor cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.
- Pentru a obţine doza dorită pot fi combinate concentraţii diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza iniţială de everolimus la pacienţii cu convulsii refractare asociate CST

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

Recomandările privind dozele pentru pacienţii copii şi adolescenţi sunt conforme cu cele pentru populaţia adultă, cu excepţia pacienţilor cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi sub 6 ani şi pacienţii cu insuficienţă hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

- Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţii plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în intervalul-ţintă pentru obţinerea eficacităţii optime, în funcţie de tolerabilitate.
- Creşterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obţine concentraţia plasmatică ţintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranţa, terapiile administrate concomitent şi concentraţia plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).
- Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

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

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacităţii clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenţei crizelor epileptice);
- reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

- lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

DCI EVEROLIMUS

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS

1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicaţii - Carcinom renal

II. Criterii de includere

1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu cytokine şi/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

1. Pacienţi aflaţi sub tratament cronic cu corticosteroizi (> 5 mg/zi prednison sau echivalent) sau alţi agenţi imunosupresivi,
2. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
3. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
5. Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:
Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.
Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări:

Au fost raportate:

- pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,
- reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,
- cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:
Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.
Pacienţii vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică:

- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul.

În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;
- înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,

- periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad $\leq$ 1) şi reiniţierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecţioasă grad 2,3;
- stomatită grad 2,3;
- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
- trombocitopenie - grad 2 (< 75, $\geq 50 \times 10^9$/I), până la revenirea la grad $\leq$ 1 ($\geq 75 \times 10^9$/I), grad 3 şi 4 ($< 50 \times 10^9$/I), până la revenirea la grad $\leq$ 1 ($\geq 75 \times 10^9$/I), neutropenie - grad 3 (> 1, $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l), 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) şi dispariţia febrei.

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
- neutropenie febrilă - grad 4.
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicaţie - Tumori neuroendocrine nefuncţionale, nerezecabile sau metastatice, bine diferenţiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulţi cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

1. Tumora neuro-endocrină bine diferenţiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară sau gastro- intestinală (localizarea tumorii primare)
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate
5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

1. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boala slab diferenţiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:
Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.
Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal)

2. infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică şi ocazional, letale)
3. reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală
5. cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:
Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.
Pacienţii vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă hepatică:

- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic - evaluare periodică prin ex CT/RMN;
- înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - glicemie, funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic - depistarea simptomelor care pot indica:
    - boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;
    - apariţiei ulceraţiilor bucale;
    - apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant - până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) şi reiniţierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariţiei unor toxicităţi gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie - grad 3, trombocitopenie - grad 2 - 4, neuropenie - grad 3 - 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
- neutropenie febrilă - grad 4.
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

DCI: PAZOPANIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM

A. Indicaţia - Sarcoame de părţi moi

I. Criterii de iniţiere a tratamentului:
Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:
a) Vârstă > 18 ani
b) ECOG 0-1
c) Funcţie hematologică, renală, hepatică şi cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă
d) Diagnostic histopatologic de sarcom de ţesuturi moi, cu excepţia subtipurilor precizate în criteriile de excludere
e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

III. Criterii de excludere:
a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), **dermatofibrosarcoma protuberans**, sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului
b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
c) ICC clasa III-IV NYHA
d) Tulburări gastrointestinale severe
e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti-VEGF
f) Sarcină
g) hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Criterii de reducere a dozei:
a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
b) Criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
c) Apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile
d) Apariţia pneumonitei interstiţiale
e) Apariţia ICC simptomatice
f) Apariţia QTc prelungit

g) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii în absenţa beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Forma de administrare:
Doza: 800 mg/zi p.o.
Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

B. Indicaţia - Carcinomul renal

I. Criterii de iniţiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

a) diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare
b) stadiu avansat al bolii dovedit imagistic

c) pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepţia celor care au primit tratament anterior cu citokine
d) vârstă > 18 ani
e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă
f) valori normale ale TA.

III. Criterii de excludere:

a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)
b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
c) insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA
d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
f) diateze hemoragice, coagulopatii
g) plăgi dehiscente
h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
i) tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
j) sarcină, alăptare
k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenţionări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:

- **care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,**
- **cu risc de hemoragie semnificativ crescut,**
- **cu risc de perforaţii sau fistule gastro-intestinale,**
- **cu interval QT prelungit preexistent,**
- **care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,**
- **cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.**

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienţii pediatrici: Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

V. Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic.

Pacienţii vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.

IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
b) criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
c) apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
d) apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
e) apariţia ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;
f) scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
h) apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
i) apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
j) apariţia evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;
k) apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
m) apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
n) creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
o) creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;
p) În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
   - **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN**: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale
   - **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea

săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

1. imagistic, prin examen CT/RMN;
2. periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;
3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);
4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;
5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;
6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;
7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
8. periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;
9. periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicaţii:

Carcinomul medular tiroidian agresiv şi simptomatic, la pacienţi cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
b) Vârstă > 5 ani
c) ECOG 0-2
d) poate beneficia de tratament şi un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant
f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
g) Statusul mutaţiei RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienţii la care mutaţia genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de iniţiere a tratamentului va fi luată individual, în funcţie de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

a) Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
c) Sarcină/alăptare
d) Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
f) Istoric de torsada vârfurilor
g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida şi Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid şi Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

a) Toxicitatea cutanată.
b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
d) Insuficienţă cardiacă - La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
e) Alungirea intervalului QT - este dependenţa de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la iniţierea tratamentului, la 1, 3, 6 şi 12 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puţin un an. Se recomandă şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleaşi perioade.
   După reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicată aceeaşi schemă de monitorizare, precum şi după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

   Pacienţii care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc $\geq$ 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea

intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

f) Diaree - Pentru tratamentul diareii, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc şi electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.
g) Creşteri ale concentraţiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienţii trataţi cu vandetanib. Majoritatea creşterilor concentraţiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.
h) Boală interstiţială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienţii trataţi cu vandetanib şi unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt şi trebuie iniţiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv şi pacientul trebuie tratat adecvat.
i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral şi observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu şi fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie şi status mintal modificat.
j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeaşi oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicaţia medicului curant.

Doze la copii şi adolescenţi

Aria suprafeţei corporale (m^2)	Doza iniţială (mg)a	Creşterea dozei (mg)b atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei iniţiale	Scăderea dozei (mg) c
0,7 - < 0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - < 1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - < 1,6	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	200 zilnic	100 zilnic
≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100

a Doza iniţială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m^2 nu au fost investigate în studiile clinice la copii şi adolescenţi.

c Pacienţii cu o reacţie adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puţin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacţiile adverse s-au remis complet.

Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic - CT/RMN iniţial la 3 luni după iniţierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni
- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni
- TA şi EKG (interval QTc) şi electroliţi (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant
- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni

La pacienţii la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

DCI: AFATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)
Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi netrataţi anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienţii cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidenta mutaţia activatoare genei Receptorului Factorului de Creştere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă >18 ani
b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
c) mutaţie activatoare a genei receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR) prezentă
d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.
2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.
3) Dacă s-a întârziat determinarea mutaţiei EGFR activatoare şi pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice şi ulterior la detectarea mutaţiei să se treacă la administrarea de afatinubum.

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
2. insuficienţă renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienţii cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializaţi)
3. insuficienţă hepatică severă
4. boală pulmonară interstiţială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbţie, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

Atenţionări:

1. În cazul în care trebuie administraţi inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi o dată pe zi) după administrarea afatinib.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib şi timp de cel puţin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare:
Doza zilnică recomandată iniţial este de 40 mg o dată pe zi.
Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puţin 3 ore înainte şi cel puţin 1 oră după administrarea acestui medicament
În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunţa la doza omisă.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficienţă renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficienţă hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creştere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienţii care tolerează o doză iniţială de 40 mg/zi (de exemplu absenţa diareei, erupţie cutanată tranzitorie, stomatită şi alte reacţii adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutaţia EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienţi la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacţiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacţii adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului şi reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, aşa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Reacţii adverse CTCAE3*[a])	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere*[b])	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită*[c]) sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1*[b])	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg*[d])

Notă
*[a]) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI
*[b]) în caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.
*[c]) > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupţie cutanată tranzitorie
*[d]) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului şi iniţiat tratamentul corespunzător.
- apariţia diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariţia reacţiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- dezvoltarea insuficienţei hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariţia keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracţiei de ejecţie impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariţia insuficienţei renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei< 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstiţială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia sau agravarea erupţiilor cutanate.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia reacţiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupţii cutanate/acnee, paronichie şi stomatită) în special la pacienţii de sex feminin, la cei cu greutate mică şi la cei cu insuficienţă renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienţii cu factori de risc cardiovascular şi cei cu afecţiuni care pot influenţa FE(VS).
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea şi tratarea afecţiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienţei renale.

VIII. Prescriptori.

Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

DCI Bosutinibum

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM

I. Indicaţie:
Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv

II. Criterii de includere:
- pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, trataţi anterior cu unul sau mai mulţi inhibitori de tirozinkinază şi la care administrarea de imatinib, nilotinib şi dasatinib nu este considerată o opţiune terapeutică adecvată.

III. Criterii de excludere de la tratament:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă hepatică

IV. Tratament:

Doze:
- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariţie a eşecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:
- Manifestări toxice hematologice (neutropenie. trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:
- dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc şi/sau trombocite sub 50.000/mmc: se opreşte bosutinibul până la creşterea neutrofilelor peste 1000/mmc şi a trombocitelor peste 50.000/mmc.
- se reia tratamentul la aceeaşi doză dacă corecţia acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,
- dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.
- Manifestări toxice de cauză nehematologică:
- În cazul apariţiei unei toxicităţi non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt şi acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariţia toxicităţii. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.
- Toxicitate hepatică;
- dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x şi poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
- de asemenea, dacă apar creşteri ale transaminazelor ≥ 3 x faţă de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- Diaree severă (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacţiile adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere şi reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicităţii la un grad ≤ 1.

- insuficienţă renală moderată (valoarea CrCL între 30 şi 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic
- insuficienţă renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQSLQrg).
- monitorizare hepatică şi renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea bosutinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinal preexistenta poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţa la tratament
2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:
Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezenţa mutaţiei BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienţii cu melanom malign cu alte tipuri de mutaţii BRAF (altele decât V600E sau V600K)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina şi alăptarea sunt contraindicaţii relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF*

*Nota: Pacientii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat si alte linii de tratament pot fi retratati cu terapie antiBRAF daca medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratatment. Aceasta recomandare este prezenta in ghidurile internationale utilizate pe scara larga (ESMO, NCCN)

IV. Tratament
Evaluare pre-terapeutică:

1. Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
2. Confirmarea histologică a diagnosticului
3. Statusul mutant al BRAF V600
4. Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată şi evaluată histopatologic
5. Examen ORL
6. Examen ginecologic şi urologic
7. Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT
8. Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:
Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol.

Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.
Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise
Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menţine regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în acelaşi timp.
Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienţi:
Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea vemurafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani).

Insuficienţă renală - la pacienţii cu insuficienţă renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie atent monitorizaţi

Insuficienţă hepatică - la pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută şi trebuie atent monitorizaţi.

Alăptarea - nu se cunoaşte dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuţi/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la şobolani şi câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficienţa contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

– Vemurafenib creşte expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)

– Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.

– Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauţie şi trebuie monitorizat INR.

– Vemurafenib poate creşte expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudenţă şi luată în considerare scăderea dozei şi/sau monitorizarea suplimentară a concentraţiei medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren)

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

– Farmacocinetică vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influenţează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).

– Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menţine eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potenţial inductor mai mic.

– Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creşteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) şi bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab şi vemurafenib.

Modificarea dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

– se menţine doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

– Prima apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3

– Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

– A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după întreruperea tratamentului

– Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

– A 3-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după a 2-a reducere a dozei

– Întrerupeţi permanent.

C. Grad 4

- Prima apariţie a oricărui EA de grad 4
- Întrerupeţi permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
- A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 4 sau persistenţa oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei
- Întrerupeţi permanent.

Observaţii:

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară şi/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)
- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.
- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic
- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.
- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib
- EKG, ionograma serică şi examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT.
- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităţilor oftalmologice
- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor

Reacţie de hipersensibilitate - au fost raportate reacţii grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune

arterială. La pacienţii care prezintă reacţii severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacţii dermatologice - au fost raportate reacţii dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piaţă a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacţia adversă la medicament însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS). La pacienţii care prezintă o reacţie dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potenţarea toxicităţii determinate de iradiere - s-a raportat reapariţia leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienţii trataţi cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauţie atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienţii cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaşte că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) şi valorile electroliţilor (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toţi pacienţii înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament şi după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Iniţierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienţii cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depăşeşte 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate şi factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizaţi. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms şi utilizând o doză mai mică. Dacă creşterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât şi o modificare faţă de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie supuşi unei examinări a capului şi gâtului, constând cel puţin din inspecţia vizuală a mucoasei orale şi palparea ganglionilor limfatici, înaintea iniţierii tratamentului şi la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienţii trebuie supuşi unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea şi la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice şi ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la iniţierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecţiuni maligne - datorită mecanismului de acţiune, vemurafenib poate determina progresia afecţiunilor maligne asociate cu mutaţii RAS. Trebuie cântărite cu atenţie beneficiile şi riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienţii cu o afecţiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutaţia genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită şi ocluzie a venei retiniene la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie monitorizaţi oftalmologic cu atenţie.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienţii trataţi cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei şi a lipazei serice precum şi prin teste imagistice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele şi fosfataza alcalină) şi ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea iniţierii tratamentului şi monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creşterea creatininei serice la nefrită interstiţială acută şi necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului şi monitorizată în timpul tratamentului, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienţii cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate uşoară până la severă. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienţii trebuie sfătuiţi să poarte haine protectoare şi să utilizeze creme cu factor de protecţie mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) şi balsam de buze (factor de protecţie solară ≥ 30), pentru a fi protejaţi împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

DCI: CRIZOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM

I. Indicaţii

1. Tratamentul de prima intentie al adulţilor cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).
2. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)
3. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH şi/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă - funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renale adecvate

III. Criterii de excludere

- insuficienţă hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţi

IV. Posologie

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicităţii în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) şi biochimice.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice şi renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- Insuficienţă hepatică severă
- Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: AXITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Carcinomul renal
Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom renal în stadiu avansat după eşecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinază sau citokine, evidenţiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:
- FEVS normală.

III. Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
- TVP, TEP, în ultimele 6 luni
- insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA
- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat
- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm şi pentru care nu există dovezi de rezoluţie documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
- insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

Atenţionări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice şi trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenţia medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

- Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

IV. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare:
Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creşterea sau scăderea dozei, în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.
Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza iniţială de 5 mg de două ori pe zi fără reacţii adverse > gradul 2 (adică fără reacţii adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacţiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepţia cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.
Ulterior, utilizând aceleaşi criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.
Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi şi, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:
1. agravarea insuficienţei cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib
2. persistenţa hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienţii care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului şi reiniţierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.
3. prezenţa semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficienţa hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

6. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

- imagistic, prin examen CT/RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficienţă cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FE_{vs}
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale şi trataţi corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienţii cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizaţi pentru a depista apariţia hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcţiei tiroidiene
- periodic pentru detectarea creşterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariţia evenimentelor venoase embolice şi trombotice şi a evenimentelor arteriale embolice şi trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforaţie gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecţiunilor cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei şi apariţia sau agravarea insuficienţei renale
- periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

VI. Prescriptori - medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

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

I. Indicaţie

1. **Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)**
   Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
2. **Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esenţială (TE)**
   Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale 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 internaţionale 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 internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Mielofibroza

Tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu:

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

Policitemia Vera

Tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree.

<u>Rezistenta la hidroxiuree:</u>

1.Tromboze sau hemoragii
sau
2. Simptome persistente legate de boala
sau

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

a. Necesar de flebotomii pentru a mentine nivelul hematocrit < 45%
   sau
b. Numarul de leucocite >10 x 10^9/l si numarul de trombocite >400 x 10^9/l
   sau
c. Reducerea splenomegaliei ≤ 50% sau esec in obtinerea disparitiei simptomatologiei

determinate de splenomegalie

Intoleranta la hidroxiuree

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

a. Numar absolut de neutrofile <1,0 x 10^9/l
sau
b. Număr de trombocite <100 x 10^9/l
sau
c. Hemoglobină <10 g / dl

Sau

2. Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:
   a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare
   sau
   b. Manifestări mucocutanate
   sau
   c. Simptome gastro-intestinale
   sau
   d. Pneumonită
   sau
   e. Febră

Boala grefa-contra-gazdă

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

III. Criterii de excludere de la tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina
- Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. <u>Mielofibroza primară</u>

<u>(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):</u>

- Criterii majore (obligatorii):
  - Proliferare megacariocitară şi atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
  - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV şi alte neoplazii mieloide
  - Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidenţierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.

- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
  - Leucoeritroblastoza
  - Creșterea nivelului seric al LDH
  - Anemie
  - Splenomegalie palpabilă

B. <u>Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE)</u>
<u>(Conform IWG-MRT (Internaţional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)</u>

- 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 adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
a) Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive
b) Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
c) Splenomegalie evolutivă
d) Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpiraţii nocturne, febra > 37.5º 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 adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
a) Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal
b) Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
c) Splenomegalie evolutivă
d) Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febra de origine necunoscută
e) Valori crescute ale LDH

C. <u>Policitemia vera</u>
<u>(Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)</u>

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 si criteriul minor)

– Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

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

D. <u>Boala grefa-contra-gazdă</u>

<u>(Criterii de diagnostic pentru Boala-grefa-contra-gazda conform EBMT):</u>

1. BOALA GREFA CONTRA GAZDA ACUTA

Principalele organe afectate in cadrul BGcG acuta sunt reprezentate de piele, tractul gastrointestinal si ficatul.

Diagnosticul de BGcG acut poate fi stabilit pe baza semnelor clinice la pacientii ce prezinta eruptie cutanata specifica , crampe abdominale insotite de diaree si nivele crescute ale bilirubinei serice pana la 100 de zile post TCSH.

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

STADIALIZAREA BOLII DE GREFA CONTRA GAZDĂ ACUTA

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

GRAD

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

2. BOALA GREFA CONTRA GAZDA CRONICA

BGcG cronica se aseamana cu bolile autoimune sau alte tulburari de natura imunologica cum ar fi sclerodermia, sindromul Sjogren, colangita biliara primara, bronsiolita obliteranta sau citopenii imune.
Manifestarile apar in medie la 4-6 luni dupa alloTCSH, cand se reduce tratamentul imunospresor.
BGcG acuta reprezinta principalul factor de risc pentru dezvoltarea BGcG cronica.
Manifestarile clinice ale BGcG cronica sunt expuse in tabelul de mai jos :

Organ	Diagnostice*	Distinctive**	Alte caracteristici	Comune
Piele	Poikiloderma, Lichen plan, Lichen sclerotic, modificari sclerotice, modificari asemantoare cu morfea	Depigmentare	Disfunctii glande sudoripare, Ihtioza, Keratoza pilara, Hiper si hipopigmentari	Prurit, Eruptie maculopapulara, Inflamatie
Cavitate orala	Lichen plan, placard hiperkeratotic, Limitarea deschiderii gurii (secundar sclerozei)	Xerostomie, mucocel, atrofia mucoasei, pseudomembrane, ulcere	Fara	Gingivita, mucozita, eritem, durere .
Organe genitale (feminine)	Stenoza vaginala, leziuni cicatriciale, leziuni asemanatoare Lichenului plan	Eroziuni, fisuri, ulcere	Fara	Fara
Tub digestiv	Formare de membrane esofagiene, stenoze sau stricturi esofagiene(pana in 1/3 medie)	Fara trasaturi distinctive	Insuficienta pancreatica	Anorexie, scadere ponderala, greata, varsaturi, diaree Incapacitate de a lua in greutate.
Plamani	Bronsiolita obliteranta (Dg prin biopsie)	Bronsiolita obliteranta (Dg prin probe ventilatorii si examen radiologic)	Fara	Bronsiolita obliteranta cu pneumonie organizata

Muschi si articulatii	Fasceita, rigiditate articulara, contracturi	Miozita, polimiozita	Edem, crampe muscular, artralgii, artrite	Fara
Ochi	Fara modificari diagnostice	Uscaciune,durere, senzatie de nisip in ochi. Cicatrici conjunctivale, Keratoconjunctivita sicca Keratita punctata	Fotofobie Hiperpigmentare perioculara Blefarita	Fara
Hepatic	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive	Fara	Cresterea bilirubinei , a fosfatazei alcaline serice sau transaminazelor de 2 ori peste limita normala
Unghii	Fara modificari diagnostice	Distrofie, fragilitate, striuri, caderea unghiei, onicoliza Pterigium unghial	Fara	Fara
Par	Fara modificari diagnostice	Aparitia de zone de alopecie cicatrizanta sau non-cicantrizanta , leziuni de scalp papuloscuamoase	Rarirea parului neexplicata, Incaruntirea precoce	Fara
Maduva osoasa Hematogena si sistemul imun	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive	Fara	Trombocitopenie, eozinofilie, limfopenie, hiper- si hipogammaglobulinemie, autoanticorpi (AHAI, PTI), sindrom Raynaud
Altele	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive		Poliserozite, neuropatie periferica, sindrom nefrotic, miastenia gravis Cardiomioptie si tulburari de conducere

* modificari suficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

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

Pentru stabilirea diagnosticului este necesar:

- prezenta a cel putin unei modificari diagnostice din tabelul de mai sus sau

– prezenta a cel putin unei modificari distinctive cu diagnostic confirmat prin biopsie, teste de laborator sau radiologice in acelasi organ sau in alte organe

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

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

- **Mielofibroza primară / secundară:**

Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100 000/mmc şi 200 000/mmc, şi
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200 000/mmc.

Există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mmc şi < 100 000/mmc. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.

Ajustările dozei:

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

Insuficienta renala:

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

Doza iniţială la pacienţii cu MF şi boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă şi numai în ziua efectuării acesteia.

Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite între 100000/mm^3 şi 200000/mm^3 .
Doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite >200000/mm^3 .
dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare şedinţă de dializă.

Insuficienta hepatica:
La pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii.

- **Policitemia vera (PV)**

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

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

Insuficienta renala:
Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.
Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficienta hepatica:
La pacienţii cu orice insuficienţă hepatică, doza iniţială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii medicamentului
Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

- **Boala grefa-contra-gazdă**

Doza iniţială 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).

Ajustarile dozei
Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG,si 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 urmator:

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

	>10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică)	>3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei cu o valoare de doză mai mică, până când bilirubinemia totală este ≤3,0 x LNS.

Scăderea dozei poate fii luată în considerare în condiţiile obţinerii răspunsului la tratament şi 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 şi CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% şi 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 şi CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici şi a semnelor şi simptomelor ale reacţiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu bGcG şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi. Pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi cu privire la siguranţă şi eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib.

Nu există date privind pacienții cu bGcG și boala renala in stadiu terminal (BRST).

Insuficienţă hepatica

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 x 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-şi administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de iniţierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicaţiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu 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 pacienţii care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienţii trataţi cu ruxolitinib; celor mai mulţi dintre aceşti pacienţi li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree şi au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fara a putea fi stabilită o relaţie cauzală cu administrarea ruxolitinib.
- monitorizare neuro-psihiatrica (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 in functie 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 indicatiile mielofibroza primara/secundara si policitemie vera tratamentul trebuie întrerupt:

- după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerat
- definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

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

VII. Prescriptori:

Pentru indicatiile mielofibroza primara/secundara si policitemie vera iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

Pentru indicatia bGcG iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialităţile hematologie sau hemato-oncologie pediatrică care au in ingrijire pacienţi post allotransplant de celule stem hematopoietice din centrele specalizate 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 desemnaţi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

A. CARCINOM HEPATOCELULAR

I. Indicatia terapeutica

A. Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

1. Criterii de includere in tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, in conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), in cazul pacientilor deja diagnosticati cu ciroza
- Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezectie, transplant hepatic, ablatie locala, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Esec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranta buna la tratamentul anterior cu Sorafenib, definita prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, in timpul a cel putin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Functie hepatica conservata (in opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali si de coagulare adecvati (in opinia medicului curant)
- status de performanta ECOG – 0, 1

2. Criterii de excludere

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptand Sorafenib
- oprirea definitiva a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicitatii legata de Sorafenib
- afectare cardiaca (in opinia medicului curant)
- insuficienta hepatica scor Child-Pugh B sau C

III. Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.
Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor
Este posibil să fie necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.
Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară – se gasesc in RCPul produslui.
Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienta hepatica
Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

Vârstnici
În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de initierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totala)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serica, INR)
- Examen sumar de urina / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologica (inclusiv EKG si ecocardiografie)
- Evaluare imagistica (ex CT torace, abdomen si pelvis; +/- scintigrafie osoasa – daca nu au fost efectuate in ultimele 3 luni);

Criterii pentru intreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cat pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cat va tolera tratamentul, pana la :

- ***Esecul tratamentului*** (pacientii cu progresie radiologica)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinta pacientului*** de a intrerupe tratamentul

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificarilde de doza sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

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 intervenţie 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 şi infarct

La pacienţii care prezintă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se recomandă intreruperea tratamentului cu Regorafenib până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Regorafenib trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor şi a riscurilor potenţiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei unei crize hipertensive.

Anevrisme 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/Contracepţia la bărbaţi şi femei

Femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina
Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar şi după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă şi a riscului pentru făt.

Alăptarea
Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. TUMORI GASTROINTESTINALE

I. Indicatia terapeutica
Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi 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 in tratament
- vârsta ≥ 18 ani
- GIST nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic
- Imatinib și sunitinib ca regimuri anterioare de tratament, cu progresia bolii sau intoleranţă la imatinib, precum și progresia bolii sau intoleranţă la sunitinib
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă (în opinia medicului curant)
- Status de performanţă ECOG 0, 1

2. Criterii de excludere
- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficienţă hepatică clasa Child-Pugh C

III. Doze şi mod de administrare
Doze
Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.
Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza uitată. În caz

de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.
Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor
Este posibil să fie necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.
Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP) /sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcţionale hepatice legate de administrarea medicamentului se regasesc in RCP-ul produslui.
Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).
Insuficienta hepatica
Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

Vârstnici
În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului
Inainte de initierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totala
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, INR)
- Examen sumar de urina/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologica (inclusiv EKG si ecocardiografie)
- Evaluare imagistica (ex. CT torace, abdomen si pelvis – daca nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

Criterii pentru intreruperea tratamentului
Tratamentul va continua atât cat pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cat va tolera tratamentul, pana la :

- ***Eșecul tratamentului*** (pacienţii cu progresie radiologica)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinţa pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice
Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

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 intervenţie 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
Pacienţii cu cardiopatie ischemică în antecedente trebuie monitorizaţi în vederea depistării semnelor şisimptomelor clinice de ischemie miocardică. La pacienţii care prezintă ischemie cardiacă şi/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 şi riscurilor potenţiale
pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Stivarga trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială
Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei 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/Contracepţia la bărbaţi şi femei
Femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina
Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar şi după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă şi a riscului pentru făt.

Alăptarea
Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

Interacţiuni cu alte medicamente
Regorafenib interacționează cu mulți alți agenţi – este necesară verificarea interacţiunilor medicamentoase.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală."

DCI DABRAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM

I. Indicaţii:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutaţia BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local şi sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenţa)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţa (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcţie hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienţi în curs de radioterapie sau la mai puţin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii funcţionale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienţii Dabrafenib
- Insuficienţă renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C şi IV (CT de regiune toracică nativ+substanţă de contrast şi CT abdomen nativ+substanţă de contrast)

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în în funcţie de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 -1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Opriţi permanent tratamentul sau întrerupeţi-l până la gradul de toxicitate 0 -1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

*) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic şi imagistic - CT torace şi abdomen nativ şi cu substanţa de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate şi/sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienţilor înaintea iniţierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.
- consult oftalmologie şi monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie şi dureri la nivelul ochilor

- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienţii trebuie, ulterior, monitorizaţi (amilaza şi lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienţii care primesc tratament cu dabrafenib şi warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)
- Toxicităţi inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmice, creatinină >1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este ≥ 38,5° C (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.
2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),

  sau
- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecţia completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- Prezenta mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)
- Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptarea
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
- Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF*

*Nota: Pacientii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat si alte linii de tratament pot fi retratati cu terapie antiBRAF daca medicucl curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratatment. Aceasta recomandare este prezenta in ghidurile internationale utilizate pe scara larga (ESMO, NCCN)

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).
Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.
Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise
În cazul omiterii unei doze de **dabrafenib**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.
Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare
Capsulele de dabrafenib trebuie înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.
Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienţi:
Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:
Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

a. Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

b. Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

c. Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza iniţială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza iniţială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
- Examen ginecologic şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)

- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)

- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor:

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului şi al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutaţie BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamaţiei oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la

întreruperea dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficienţă ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficienţă renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeaşi doză.

Erupţii cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.
Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienţii prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a braţelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib şi dabrafenib în cazul apariţiei emboliei pulmonare care poate fi letală.

<u>Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului</u>

- **Decesul pacientului**
- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- **Decizia** medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.
Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: PONATINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM

I. Indicaţii terapeutice

- Pacienţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistenţă la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib sau nilotinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I
- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistenţă la dasatinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulţi cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutaţie genetică denumită mutaţie T315I:
    - leucemie mieloidă cronică (LMC)
    - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani
- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepţie eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaţilor li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza iniţială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienţii cu LMC-fază cronică care au obţinut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite şi factorii de creştere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice şi non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienţii cu reacţii adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creşterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate iniţial, conform indicaţiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
  - creşterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentraţiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1;
  - Pancreatită de gradul 3: Apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;
  - Pancreatită de gradul 4: se opreşte administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,0 x 10^9/l sau trombocite < 50 x 10^9/l sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
  - prima apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza iniţială de 45 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l
  - a doua apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/L şi trombocite ≥ 75 x 10^9/L
  - a treia apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l
- în cazul reacţiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienţii ale căror reacţii adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib şi se poate avea în vedere creşterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariţia reacţiei adverse, conform indicaţiilor clinice).
- afectarea funcţiei hepatice: (creştere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib
  - apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se monitorizează funcţia hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
  - apariţie la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
  - apariţie la doza de 15 mg: se opreşte administrarea ponatinib
  - creşterea AST sau ALT ≥ 3 x VN concomitent cu creşterea bilirubinei > 2 x VN şi a fosfatazei alcaline < 2 x VN: se opreşte administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

- înaintea începerii tratamentului
- evaluarea funcţiei cardiace şi vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcţiei hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.
- periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicaţiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni şi apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacţii adverse severe (pancreatita grad 4; insuficienţa hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eşecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM

1. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)

I. Indicația terapeutica (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 şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe aceaste indicaţii si linii de tratament, se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

Pentru indicația nr 1:

- vârsta ≥ 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:

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
    - Tratament anterior specific (inclusiv ICI - inhibitorii punctelor de control immune – "imunoterapie”), din care cel puțin o linie reprezentata de TKI anti VEGF
    - Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
    - Efecte adverse intolerabile la terapia anterioara (tratament anterior întrerupt definitiv datorita 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
- tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al căilor TORC/PI3k/ART sau pacienți care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib și au prezentat progresie sau toxicitate
- 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 si 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 in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

IV. Monitorizarea tratamentului:

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG 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

Pacienţi vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Pacienţi cu insuficienţă renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu 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.

Pacienţi cu insuficienţă 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.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerele pacienţilor de sex masculin trataţi cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace 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 evidenţiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă cabozantinibul și/sau metaboliţii 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.

Acesta 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 IN TRATAMENT

- Vârsta ≥ 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 şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinib este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. 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 in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Insuficienta hepatica
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 ≥ 65 ani).

IV. Monitorizarea tratamentului
ÎNAINTE DE INIȚIEREA TRATAMENTULUI:
- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, INR, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru intreruperea 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. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare- a se vedea cap VI de la pct. 1

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
  - ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax*)
  - pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie sau în în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR)
  - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
  - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
  - cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară - în monoterapie
  - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)

*) pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu ibrutinib in monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax daca se considera necesar conform modului de administrare din RCP)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- sarcină
- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentratie 140 mg, 280 mg, 420 mg si 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 in LLC prima linie**
  - Rituximab 50 mg/m2 IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m2 IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m2 IV,ziua1, ciclurile 3-7
- **Pentru tratamentul asociat cu R in MW**
  - Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m2 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/m2 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/m2, în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m2 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 şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în 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 şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare. Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

În cazul utilizării ibrutinib în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca acesta să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeași zi

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeasi ora in fiecare zi. Capsulele se inghit intregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Sarcină
- La pacienţii trataţi cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare
- La 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 detoxicități non-hematologice de grad ≥ 3, în caz de neutropenie de grad ≥ 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:

Evenimente adverse	**Apariția toxicității**	**Modificarea dozei în LCM după recuperare**	**Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare**
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 grad 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 Aritmii cardiace de grad 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	

* Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	**Apariția toxicității**	**Modificarea dozei în LCM după recuperare**	**Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare**
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4 Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră Toxicități hematologice de grad 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
	A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	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. Daca toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei

- insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţa renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child-Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.
- Omiterea dozei- în cazul în care se omite administrarea dozei de ibrutinib la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare.Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Interacţiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acţiunea ibrutinib şi trebuiesc evitate.
  Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:
  - În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puţin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.
  - În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.
- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.
- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.

Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu ibrutinibul cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Pentru Venetoclax- a se vedea protocolul terapeutic L01XX52

Perioada de tratament.
Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Se recomanda monitorizarea atenta pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologica (febra şi infectii, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologica.

Se recomanda monitorizarea hemogramei, functiei hepatice, renale, electrolitilor, EKG; efectuarea initial si apoi monitorizare periodica sau la aprecierea medicului.

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia febrei, neutropeniei si infectiilor si trebuie instituita terapia antiinfectioasa adecvata, dupa caz.

La pacientii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arteriala, infectii acute si antecedente de fibrilatie atriala se recomanda monitorizarea clinica periodica a pacientilor pentru fibrilatie atriala. Pacientii care dezvolta simptome de aritmii sau dispnee nou instalata trebuie evaluati clinic si EKG.

Se recomanda monitorizarea cu atentie a pacientilor care prezinta volum tumoral crescut inainte de tratament si luarea masurilor corespunzatoare pentru sindromul de liza tumorala.

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstitiala.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):
  - criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei şi
  - clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.
- Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcină.

Nota: Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie intrerupt 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.

Particularităţi:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC / SLL trataţi cu ibrutinib, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.

VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU trebuie administraţi concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peşte şi preparatele cu vitamina E.

- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi post-operator în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu ibrutinib şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
  - testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
  - la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală și de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei. Trebuie 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 şi creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente

IX. PRESCRIPTORI

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).
Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

DCI CERITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

Cancerul pulmonar

I. Indicaţii

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), trataţi anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.
- Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experienţă
- Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
- Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

- Insuficienţă hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Absenţa rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie iniţiat şi supervizat de un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă şi validată pentru identificarea pacienţilor cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competenţă în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în acelaşi moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existenţa unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în acelaşi moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă uşoară până la completă. Capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienţii care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei şi/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcţie de siguranţă şi tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacţii adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient şi tratarea reacţiilor adverse cu măsuri standard de susţinere.

Reducerea dozelor se va face conform indicaţiilor şi recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariţiei efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă deoarece nu există experienţă privind administrarea ceritinib la această populaţie.

Insuficienţă hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauţie deosebită la tratarea pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă şi doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele limitate privind siguranţa şi eficacitatea ceritinib la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienţii cu vârste de peste 85 ani.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea ceritinib la copii şi adolescenţi cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauza)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepţie extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib şi timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidenţierea efectelor toxice asupra funcţiei de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă ceritinib/metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidenţierea progresiei imagistice la pacienţi care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.
- Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)

I. Indicaţii terapeutice:

Pneumopatii interstiționale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulţi (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 interstiționale 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 interstiționale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstiționale 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 „in 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 intălnesc 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 ≥ 5% din valoarea prezisă; **SAU**
- scăderea CVF cu ≥ 10% din valoarea prezisă în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- scăderea CVF ≥ 5% din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3-24 luni; **SAU**
- scăderea factorului de transfer cu ≥ 15% în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu >50 metri în ultimele 3-24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel putin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. In cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstitiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

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 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 inţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata tratamentului: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

Efecte secundare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări.

IV. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienţi, arahide sau soia;
- Insuficienţa hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- 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 oricarei 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 anticoagulante 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 potential.

Tratamentul cu nintedanibum poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Este obligaţia medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică şi biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3-6 luni (minim spirometrie şi DLco);
- Evaluare imagistică - cel puţin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizarii PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat si monitorizat de medicii in specialitatea penumologie si reumatologie.

Modalităţi de prescriere:

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere);
2. Raportul HRCT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco);
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)*;
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

*Consimţământul informat este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIŢIALĂ DIFUZĂ – FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV

Subsemnatul/Subsemnata……..…….
CNP…...……
Domiciliat/ă în localitatea …….…….., Str…….., nr ……..., bl……..…, sc …..…., et …..…., ap …….., sector/judeţ …….……., telefon ……..……,
având diagnosticul de …….. declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Aţi fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroşarea/cicatrizarea ţesutului 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 in timp. Sunt lucruri pe care le poți face pentru a menține starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutăți adecvate, urmărirea saturației sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget și măsoară saturația oxigenului care ar trebui sa 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 si 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 sa cunoașteți riscurile si beneficiile pentru a putea lua o decizie in cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimțământ exprimat in cunoștință de cauză". Citiți cu atenție informațiile si discutați-le cu oricine doriți. Aceasta persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Daca 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 ca 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. Daca 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 sa întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotărați să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentul 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 si supravegheat de medici specialiști pneumologi sau reumatologi. Trebuie sa 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 tolerata, 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 doua ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se oprește. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi, cu apă si nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament daca aveți hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacții adverse posibile:

- ***Reacții găsitor-intestinale***: greață, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicației împreuna 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 sa anunțați medicul înainte de începerea tratamentului daca 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 daca aveți durere, umflare, înroșire, senzație de căldura la nivelul unui membru.
- ***Perforații găsitor-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 creşte 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 medicamenului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.
- ***Reacții alergice:*** anunțați medicul daca aveți alergie cunoscută la soia sau arahide.

Alte atenționări:

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie sa 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 capacitații 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 înalta rezoluție cel puțin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importației 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 semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig sa 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…….....…….

Va rugam sa 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 sa urmați acest tratament?
   DA / NU
4. Ați înțeles ca 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

Î
n cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr ……..…….....…
Tel……. sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale 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
…….....……
Semnatură pacient ……..…….....

Nume și prenume medic …..……..……. Data
….…….....……
Semnatură medic …..……..…….....

Anexa nr. 2

Fișa Pacientului cu Pneumopatie Interstițială Difuză – Fenotip Fibrozant Progresiv

Nume Pacient		**Varsta:**	**ani**
CNP			
Adresa		☐ **Urban**	☐ **Rural**
Telefon			
Medic curant			

DIAGNOSTIC:

Data diagnostic: __ __ / __ __ / __ __ __ __

Deces? ☐ Nu ☐ Da **Data deces:** __ __ / __ __ / __ __ __ __

Date clinice: G = _____ Kg T = _____ cm IMC = _____

Debutul simptomelor (luni anterior): _____

Dispnee de efort	☐ nu	☐ da	mMRC =	*Hipocratism*	☐ nu	☐ da	
Tuse	☐ nu	☐ da		*Raluri in velcro*	☐ nu	☐ da	
Febra	☐ nu	☐ da		*Miopatie*	☐ nu	☐ da	
Dureri toracice	☐ nu	☐ da		*Poliartralgii*	☐ nu	☐ da	
Wheezing	☐ nu	☐ da		*Deformari articulare*	☐ nu	☐ da	
Fatigabilitate	☐ nu	☐ da		*Sdr. Raynaud*	☐ nu	☐ da	
Anxietate	☐ nu	☐ da		*Eritem nodos*	☐ nu	☐ da	
Modificari ORL	☐ nu	☐ da		*Modificari cutanate*	☐ nu	☐ da	
Tulburari de vedere	☐ nu	☐ da					

Antecedente familiale? ☐ Nu ☐ Da: _____

_____

Istoric fumat / noxe respiratorii / medicatie

Istoric fumat ☐ Niciodata ☐ Fumator activ ☐ Ex-fumator _____ pachete-an

data start __ __/ __ __/ __ __ __ __ data stop __ __/ __ __/ __ __ __ __

Noxe respiratorii ☐ Nu ☐ Da: _____ Durata: _____

Medicamente folosite pe termen lung:

Medicatie cu potential toxic pulmonar? *amiodarona, busulfan, ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sarurile de aur, penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri...*

(http://www.pneumotox.com) ☐ Nu ☐ Da

Pneumoalergeni

Profesia _____ **HOBBY:** _____

Locuinta (in care au aparut simptomele): ☐ mucegai, ☐ inundatii, ☐ sera de flori, ☐ baie cu cada, ☐ perdea de dus, ☐ aer conditionat, ☐ nebulizator, ☐ pisica, ☐ perne/pilote cu puf

Pasari: sunteti crescator _____, aveti contact ocazional _____, ati observat simptome in contact cu pasarile sau curand dupa? _____ (porumbei, canari, papagali, gaini, rate, curcani etc)

PROFESIUNE: textile _____, fan _____, fabricarea branzei _____, crescator pasari _____, crescator animale _____, pielarie/tabacarie _____, ciupercarie _____, sticlarie _____, gradinarit cu insecticide/pesticide _____, curatenie _____, prelucrarea lemnului _____ , biblioteca sau arhiva _____

☐ *Machine operator's lung,* ☐ *culegator de ciuperci,* ☐ *enzyme/detergent,* ☐ *lucrator in malt,* ☐ *vinificatie (mucegai de struguri),* ☐ *soareci de laborator,* ☐ *scoici. Ocazional:* ☐ *balneoterapie,* ☐ *sauna,* ☐ *compost*

Serologie pneumonite (Alergeni IgG-Specifice) Rezultate:

Plamanul crescatorilor de pasari: Proteine serice, pene si dejectii de: ☐ perusi, ☐ porumbel, ☐ pagal

Plamanul fermierului: ☐ Micropolyspora faeni, ☐ Thermoactinomyces vulgaris, ☐ Aspergillus fumigatus, ☐ Dermatophagoides farinae, ☐ Dermatophagoides pteronyssinus, ☐ Fungi amestec, ☐ Cladosporium herbarum, ☐ Stachybotrys atra, ☐ Candida albicans, ☐ Alternaria alternata

Alti alergeni: _____

_____

_____

Laborator

VSH: _____ PCR: _____ HLG: _____

Creatinina: _____ Alte: _____

Markeri Imunologici	efectuat	Rezultate
ACS	☐	
Receptor solubil IL2 (Sarcoidoza)	☐	
Ac anti MB glomerulara (Goodpasture)	☐	
CIC (activitate boli autoimmune)	☐	
Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)	☐	
Ac c-ANCA (Wegener)	☐	
Ac p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)	☐	
Factor reumatoid (AR)	☐	
Ac-anti CCP (AR)	☐	
ANA depistaj (IF)	☐	
Profil ANA (Imunoblot)	☐	

- ☐ **U1nRNP/Sm**: (boala mixta)
- ☐ **Sm**: (LES)
- ☐ **SS-A (Ro)**: (Sjogren, LES)
- ☐ **Ro 52**
- ☐ **SS-B (La)**: (Sjogren, LES)
- ☐ **Scl-70**: (Sclerodermie)
- ☐ **PM/Scl**: (Sclerodermie-Polimiozita/Dermatomiozita)
- ☐ **Jo-1**: (dermatomiozita/polimiozita)
- ☐ **Centromer**: (CREST)
- ☐ **PCNA**: (LES)
- ☐ **ds DNA**: (LES)
- ☐ **nucleozomi**: (LES)
- ☐ **histone**: (LES indus medicamentos)
- ☐ **proteina P-ribozomala**: (LES)
- ☐ **AMA-M2**

Profil Miozita (polimiozita/dermatomiozita/ sindrom antisintetaza	☐	

Explorari functionale

SaO_2, Spirometrie

Data efectuarii	SaO_2	CVF	VEMS	VEMS/CVF
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%
__/__/____	_____%	_____L _____%	_____L _____%	_____%

DLCO

Data efectuarii	DLCO	CPT	VR
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%

Pletismografie

Data efectuarii	CPT	VR	CRF
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%
__/__/____	_____%	_____%	_____%

6MWT

Data efectuarii	DISTANTA	SaO_2 initial → final	Dispnee BORG initial → final	Fatigabilitate BORG initial → final
__/__/____	_____m _____%	_____% → _____%	_____ → _____	_____ → _____
__/__/____	_____m _____%	_____% → _____%	_____ → _____	_____ → _____
__/__/____	_____m _____%	_____% → _____%	_____ → _____	_____ → _____
__/__/____	_____m _____%	_____% → _____%	_____ → _____	_____ → _____
__/__/____	_____m _____%	_____% → _____%	_____ → _____	_____ → _____
__/__/____	_____m _____%	_____% → _____%	_____ → _____	_____ → _____

Radiografie Torace

Data efectuarii: __ __ / __ __ / __ __ __ __

☐ Opacitati reticulare bilateral	☐ Macronoduli	☐ Pleurezie
☐ Procese de condensare	☐ Micronoduli	☐ Pneumotorax
☐ Geam mat	☐ Adenopatii hilare	

Distributie/Localizare:

Observatii:

CT Torace

Data efectuarii: __ __ / __ __ / __ __ __ __

HRCT? ☐ da (sectiuni sub 2 mm) ☐ nu

Pattern HRCT	☐ UIP	da / nu	- anomalii de tip reticular
		da / nu	- fagure de miere ± bronsiectazii de tractiune
		da / nu	- distributie predominant subpleurala si bazala
		da / nu	- absenta caracteristicilor non UIP
	☐ UIP posibil	da / nu	- anomalii de tip reticular
		da / nu	- distributie predominant subpleurala si bazala
		da / nu	- absenta caracteristicilor non UIP
	☐ Non-UIP	da / nu	- distributie predominant in zonele pulmonare mijlocii sau superioare)
		da / nu	- distributie predominant peribronhovasculara
		da / nu	- anomalii ground-glass extensive (> anomaliile reticulare)
		da / nu	- micronoduli diseminati (predominant in lobii superiori)
		da / nu	- chiste individuale (multiple, la distanta de zonele de fagure de miere)
		da / nu	- aspect difuz mozaicat / air trapping (bilateral, > de 3 lobi)
		da / nu	- procese de condensare (segmente sau lobi)
	☐ NSIP(☐celular /☐fibrotic) ☐ DIP ☐ RB ☐ OP ☐ DAD ☐ LIP		
	☐ Boala multichistica ☐ Crazy Paving ☐ Mozaic		
	☐ Adenopatii mediastinale		
	☐ Alt pattern	Descriere:	

Lavaj bronhiolo-alveolar Data efectuarii: __ __ / __ __ / __ __ __ __

Volum instilat _____ Volum recuperat _____

Nr. Celule _____ x 10^6, Macrofage _____%, Limfocite _____%, Eozinofile _____%,

Neutrofile _____%, Siderofage _____%, CD4/CD8 _____ CD1 _____

Alte:_____

Scor GOLDE: ☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

Concluzii:

Biopsie

☐ **neefectuata:** ☐ refuzul pacientului ☐ boala foarte severa ☐ comorbiditati

☐ boala usoara/stabila (nu justifica biopsia) ☐ nu este necesara (diagnostic evident)

☐ alt motiv: _____

☐ **efectuata:** Data efectuarii: __ __ / __ __ / __ __ __ __

☐ **TRANSBRONSICA:** ☐ PULMONARA ☐ ADENOPATIE ☐ EBUS

☐ **CRIOBIOPSIE**

☐ **MEDIASTINOSCOPIE**

☐ **BIOPSIE PULMONARA CHIRURGICALA**

HISTOLOGIE:

Evaluare HTP

Data: __ __ / __ __ / __ __ __ __	PSAP = _____	mmHg	◻ Ecocardiografic /	◻ Cateterism
Data: __ __ / __ __ / __ __ __ __	PSAP = _____	mmHg	◻ Ecocardiografic /	◻ Cateterism
Data: __ __ / __ __ / __ __ __ __	PSAP = _____	mmHg	◻ Ecocardiografic /	◻ Cateterism
Data: __ __ / __ __ / __ __ __ __	PSAP = _____	mmHg	◻ Ecocardiografic /	◻ Cateterism

Comorbiditati / Complicatii / Exacerbari

Diagnostic	data diagnostic	tratament / management
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	
	__ __/__ __/__ __ __ __	

EVALUARE MULTIDISCIPLINARA	Data evaluare: __ __/__ __/__ __ __ __

DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:

Gradul de confidenta:

Diagnostice diferentale:

Comportamentul clinic al bolii: ☐ Reversibila, autolimitanta ☐ Reversibila cu risc de progresie ☐ Stabila cu afectare reziduala ☐ Progresiva, ireversibila cu potential pentru stabilizare ☐ Progresiva, ireversibila sub tratament

Recomandari:

Investigatii suplimentare:

Monitorizare:

Tratament:

Tratament PID

OLD	☐ Nu / ☐ Da	data start	__ __/__ __/__ __ __ __	durata (h/zi)	

		data start	data stop
Reabilitare	☐ Nu / ☐ Da	__ __/__ __/__ __ __ __	__ __/__ __/__ __ __ __
		__ __/__ __/__ __ __ __	__ __/__ __/__ __ __ __
		__ __/__ __/__ __ __ __	__ __/__ __/__ __ __ __
		__ __/__ __/__ __ __ __	__ __/__ __/__ __ __ __

Propunere transplant?	Includerea pacientului pe lista de aşteptare:
☐ Nu ☐ Da	☐ Evidenţe imagistice sau histopatologice de UIP şi unul dintre următoarele criterii: ☐ DLco < 39% din prezis ☐ ↓ CVF > 10 % în ultimele 6 luni ☐ Desaturare sub 88 % la 6MWT ☐ HRCT honeycombing > 50% din parenchimul pulmonar

Medicatie recomandata (doza, reactii adverse)	Evolutie
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar

Programare control __/__/____	☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare

Programare control __/__/____	☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare
__/__/____ Programare control __/__/____	☐ Ameliorare ☐ Stationar ☐ Agravare

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM

I. Indicaţii

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

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienţi cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

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

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

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanţă ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

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

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

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

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

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 şi ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinaţia palbociclib plus fulvestrant şi pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonişti de LHRH.
Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece palbociclib are proprietăţi mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);
- toxicităţi inacceptabile;
- dacă din cauza reacţiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

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

DCI: OSIMERTINIB

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB

Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. INDICAŢII: 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 de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- vârstă peste 18 ani
- status de performanţă ECOG 0-2
- pacienţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)
  - Ca terapie adjuvanta in stadiul IB-IIIA,la pacientii cu mutatii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) dupa rezectie tumorala completa
  - Ca terapie de prima linie, in stadiul local avansat sau metastazat, la pacientii cu mutatii activatoare activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)
  - Ca terapie de linia a 2a (după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR) in stadiul local avansat sau metastazat la pacientii cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR; prezenţa mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicaţia de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR – pentru indicaţia de adjuvanta si de linia 1 nu este necesară prezenţa mutaţiei T790M)

III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:

- Insuficienţa hepatică severă: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu este recomandată.
- Boală interstiţială pulmonară/pneumonită
- Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau

până la revenirea la valoarea iniţială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)

- Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă
- Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit
- Sarcina/alăptarea
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

IV. DURATA TRATAMENTULUI: până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile. **Tratamentul cu Osimertinib se continua conform indicatiei, atât timp cât exista beneficii clinice si nu apar toxicitati care sa duca la discontinuare.**

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau
fără alimente la aceeaşi oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă şi
nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcţie de parametrii individuali de siguranţă şi tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie
redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienţi

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă, greutate corporală, sex, rasă şi statutul de
fumător.

VI. MONITORIZARE:

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacientii care prezinta semne de progresie imagistica, prin evaluarea balantei beneficii -riscuri, medicul poate continua tratamentul, atat timp cat considera ca pacientul continua sa aiba un beneficiu clinic.

VII. PRESCRIPTORI: Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

DCI ALECTINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

I. Indicatia terapeutica

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, trataţi anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

*CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMEN*T

- vârsta ≥ 18 ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decat cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutatie ALK pozitiva, stadiul III B sau IV.
- status de performanta ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologica, renala si hepatica adecvate (in opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

- pacientii cu status de performanta > 2
- hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți

III. Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de iniţiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii

intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienţii îşi pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienţii nu trebuie să-şi administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienţii trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

Ajustarea dozelor

Gestionarea reacţiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienţii nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile In RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICA va conține:

- Examene imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii – examen Computer tomograf / RMN / alte explorări (scintigrafie osoasa, PET-CT, etc) in funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologica (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare in funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RASPUNSULUI LA TRATAMENT SI A TOXICITATII:

- evaluare imagistica la un interval de 8-12 săptămâni (in funcție de posibilități)
- evaluare biologica (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare si periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare in funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu *Alectinib*

Tratamentul va continua atât cat pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cat va tolera tratamentul, pana la :

- ***Esecul tratamentului*** (pacienți cu progresie radiologica, in absenta beneficiului clinic)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinta pacientului*** de a intrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienți

Insuficienţă renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Efectul vârstei, greutăţii corporale, rasei şi sexului

Datele privind pacienţii cu valori foarte mari ale greutăţii corporale (>130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficienţă înaltă pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul şi trebuie avertizate cu privire la efectele potenţiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI MIDOSTAURINUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

A. <u>Leucemie Acută Mieloida (LAM) cu mutaţie FLT3</u>

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie acută mieloida (LAM) cu mutație FLT3

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificăriiinternaţionale 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/ antracicline 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. CONTRAINDICATII:

- 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, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

<u>Doze</u>

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
Inducţie, consolidare şi întreţinere	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 ≤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 ≤2, apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec şi ≤500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza iniţială în ciclul următor, cu condiţia ca intervalul QTc să ajungă la ≤470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza iniţială. Dacă modificările intervalulului 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 intervalulului QTc se ameliorează.
Numai întreţinere	Neutropenie de grad 4 (NAN <0,5 x 10^9/l)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori ≥1,0 x 10^9/l, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN <1,0 x 10^9/l) persistă >2 săptămâni 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 pacienţii o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- 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 pulmonara interstitiala (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 eficace 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
- Precautii si monitorizare atenta la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

Iniţierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

B. Mastocitoza sistemică

I. Indicaţia terapeutică: Mastocitoza Sistemica (MS)

Exclusiv in scopul identificarii si raportarii pacientilor efectiv tratati pe aceasta indicatie, indiferent de criteriile de includere in tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Diagnosticul mastocitozei sistemice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:
Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă 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 ;
- Mutaţii activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte ţesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2;*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienţii cu o boală hematologică mieloidă asociată).
- Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplineste **1 criteriu major şi 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" şi "C".

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încarcătură 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":

Apreciează insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile <1,0 · 10^9 / l, hemoglobină <10 g/dl și / sau trombocite <100 ·
2. 10^9/l), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare
3. cu semne de malignitate
4. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
5. splenomegalie – splină palpabilă cu hipersplenism
6. malabsorbţie cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
7. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală
8. cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administreaza in monoterapie la pacientii adulti cu:

- Mastocitoza sistemica agresiva (MSA),
- mastocitoza sistemica cu neoplazie hematologica asociata(MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative in tesutul hematopoietic
MSA= MS cu cel putin 1 semn C
LCM= peste 20% mastocite maligne in maduva osoasa

III. Contraindicatii

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienti
- 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 initiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Administrare orala, doza este de 100 mg la 12 ore, odata cu ingestia de alimente.
Se pot administra antiemetice in conformitate cu recomandarile medicului curant.
Tratamentul se continua atata timp cat exista beneficiu clinic, sau pana la aparitia toxicitatii 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	Administarea dozelor de Midostaurin
NAN<1,0 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub 0,5 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de 0,5-1,5 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la ≥ 1,0 x 10^9/l, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg 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 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub 25 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de 25-75 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu 50 x 10^9/l, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg 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 8g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg 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 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100mg de două ori pe zi.
Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤2, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤2 în

	maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.	

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Numarul de limfocite trebuie monitorizat in mod regulat, mai ales la initierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului. Pacienţiitrebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecţiilor, 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 precauţie.
- 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 prezintăsimptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥3 (NCI CTCAE).
- Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficace 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.
- Precautii si monitorizare atenta la pacientii cu insuficienta renala severa sau boala renala in stadiu terminal.
- Nu exista date suficiente la pacientii cu insuficienta hepatica severa pentru a sugera necesitatea ajustarii 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:
  - lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat

- triptaza serică < 20 ng/ml
- remisiune hematologică periferică cu neutrofile > 1 x 10^9/l, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > 100 x 10^9/l
- 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):
  - Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în maduva osoasă si/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
  - Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
  - Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate bioptic (semn C)

– ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
  - 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 poziţiei nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicaţii

Ribociclib este indicat:

1. În tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 al factorului de creştere epidermică (HER2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absenţa crizei viscerale* simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt.

2. În tratamentul femeilor cu cancer mamar, in stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de crestere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonala anterioară.

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

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) prezenți (expresie pozitiva) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu.
- Vârsta peste 18 ani.
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2.
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.
- EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului – tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la pacientele cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.
- Interval QTcF pe EKG peste 450ms.

IV. Tratament:

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicatia concomitenta (hormonoterapia) va fi utilizata in dozele cunoscute si recomandate in Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromataza (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromataza sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu Ribociclib. După iniţierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu, apoi, conform indicaţiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Ribociclib are proprietăţi mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic).
- Toxicităţi inacceptabile.
- Dacă, datorită reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM

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 anaplazic (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 anaplazic (ALK) a caror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK.
3. În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

II. Criterii de includere:

- Pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm bronho-pulomonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.
- Pacienţi diagnosticaţi în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată, netratați anterior **SAU** tratați cu o prima linie – alectinib sau ceritinib **SAU** tratați cu minim 2 linii anterioare de tratament – crizotinib si cel putin un alt inhibitor tirozin kinazic
- Vârsta > 18 ani
- ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.
- Sarcina, alăptare

IV. Tratament şi mod de administrare

<u>Doze</u>

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 imagistica***, 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 sa 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.”

DCI ABEMACICLIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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 creştere 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 adjuvat al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.
La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. **Criterii de includere:**

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici si sau progesteronici) și expresie negativa pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Sex feminin
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, in opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

B. Cancer mamar incipient

- femei şi 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 şi anatomopatologice:

- fie ≥ 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi,
- fie 1-3 ganglioni limfatici axilari pozitivi şi cel puţin unul dintre criteriile următoare:
  - dimensiune a tumorii ≥ 5 cm
  - 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 pacienti care au primit deja până la 12 săptămâni de tratament hormonal adjuvant înainte de initierea 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 ovariana sau fără supresie ovariana 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 locoreginală 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 **apariţia toxicităţii** 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. Contraindicaţii:
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. Atenţionări şi precauţii 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 eficacităţii terapeutice
Monitorizarea tratamentului:

- Tabloul hematologic complet se monitorizeaza după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/mm^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/mm^3$, iar valoarea hemoglobinei ≥ 8 g/dl.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzator indicatiei pentru care este administrat – boala avansata (metastatica) sau in adjuvanta.
- 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 si/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesara 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 toxicităţii inacceptabile

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicul in specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul in specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB

I. Indicatia terapeutica:

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. Contraindicatii:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh),

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

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticanceroase si se administreaza in 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	• Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică. • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2ª sau un grad inferior.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	• Opriți tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF >500 msec	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.
Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	•Confirmați cu ECG în ziua 9. • Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	•Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remedierea pancreatitei. •Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3[a] sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	•Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1[a]. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]).
Planificarea TCSH.	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH. • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grefă contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc.[c]

a. Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.
b. Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.
c. RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 10^9/L)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 10^9/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Nota:
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 si Precautii:

- 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 remedierea 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 remedierea 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 țintesc 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 initiaza si se continua de catre medicii in specialitatea hematologie sau oncologie medicală.”

DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

I. Indicaţia terapeutică

Este indicat in 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

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 105(conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani
- adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.
- boala metastatică, in progresie dupa un tratament chimioterapic anterior pe baza de Gemcitabina. Tratamentele anterioare pot fi:
  - Gemcitabina in monoterapie
  - Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina , urmat sau nu de tratamentul de mentinere cu Gemcitabina
  - Monoterapie cu Gemcitabina completata cu un derivate de platina, fluoropirimidine sau Erlotinib
  - Gemcitabina in tratament (neo)adjuvant daca recidiva bolii urmeaza in cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.
- status de performanţă ECOG 0 – 2
- probe biologice care permit administrarea produsului in siguranta : hemoglobina>9 g/dl, neutrofile > 1500/mmc, Trombocite > 100.000/mmc, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor ≤ 2,5 ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină ≥ 3,0 g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi
- Sarcină sau alăptare
- Metastaze cerebrale active
- Evenimente tromboembolice in cele 6 luni precedente includerii pacientului in tratament
- Insuficienta cardiaca congestive severa, aritmie ventriculara.

III. Doză şi mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin și 5-fluorouracil trebuie administrate secvențial. Doza recomandată și regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m2 administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m2 administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m2 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 mg/ m2 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 mg/m2.

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. Premedicatie si ajustarea dozelor

Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT3 (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/m2 de ONIVYDE pegylated liposomal și nu cresc doza la 70 mg/m2 , prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m2 și cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m2 . Pacienții care necesită o reducere și mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul

V. Contraindicaţii

- Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienții enumerați
- Alaptare

VI . Monitorizare

- Monitorizare clinic şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la intervale regulate.

VII . Grupe speciale de 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).

Vârstnici Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta ≥ 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 ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

VIII . Prescriptori : medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI PEGASPARGASUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 184, cod (L01XX24): DCI PEGASPARGASUM

I. INDICAȚIE

Pegaspargasum este indicat ca o componenta 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 ținuți 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 ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienții cu o suprafață corporală (SC) ≥ 0,6 m^2 și cu vârsta ≤21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/m^2 suprafață corporală la interval de 14 zile.

Copii și adolescenții cu o suprafață corporală <0,6 m^2 trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

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^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/m^2 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 injectare 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 oculara, 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 cupegaspargază 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, amețeală 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 clearence-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de 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 pediatrica.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

INDICAŢII: 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 ≤10 x 103/µl) în asociere cu acidul all-*trans*-retinoic (AATR)
  - leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie) caracterizată prin prezența translocației t (15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de 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 si 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 continua timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

b. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

- Schema tratamentului de inducție:

- intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blști 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 durata 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 caza 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 trioxidlui 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:
    - trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații
    - trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică;
    - anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate
    - dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
    - pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG).
    - 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:
    - concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l
    - concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
    - pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului
  - în cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:

- pacientul trebuie internat și monitorizat continuu,
- trebuie evaluați electroliții serici,
- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit.
- după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală 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 reacţii hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor
  - tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de 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 susţinută 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 ≤ 10 x 103/µl și ulterior redusă treptat.

    Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree

Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10–50 x 103/µl	500 mg de patru ori pe zi
> 50 x 103/µl	1000 mg de patru ori pe zi

- **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 şi 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 ≤1 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 ≤1 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^2 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:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 344, cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM

I. Indicatia terapeutica (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.
Acestă 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.
Acestă 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:
- Varsta 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 contraindicatii pentru administrarea acestor medicamente
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranță

NB. Daca pacientii prezinta 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:
  - Dediferențiat
  - Pleomorf
  - 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 x 10^9/l la decizia de initiere a tratamentului
- Număr de trombocite < 100 x 10^9/l la decizia de initiere 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 si mod de administrare

Doza recomandată
INFORMAȚII DE DOZARE (Atenție formulare confuză!)

- **Un ml conţine mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.**
- **Fiecare flacon a 2 ml conţine 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 mg/m2; 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 mg/m2.
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 x 10^9/l
- Număr de trombocite < 75 x 10^9/l
- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4

Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.
După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.

Tabel 1- Recomandări privind reducerea dozei:

Reacții adverse după administrarea precedentă a eribulin	**Doza recomandată de eribulin**
Hematologice:	

NAN < 0,5 x 10^9/l, care durează mai mult de 7 zile	0,97 mg/m^2
NAN < 1 x 10^9/l, neutropenie complicată cu febră sau infecție	
Număr de trombocite < 25 x 10^9/l, trombocitopenie	
Număr de trombocite < 50 x 10^9/l, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară	
Nehematologice:	
Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent	
Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus	
În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m^2	Se ia în considerare întreruperea administrării

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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^2, 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^2, 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.

Pacienţi cu insuficienţă renală
Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienţi cu insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudenţă şi monitorizarea atentă privind siguranţa la toţi pacienţii cu insuficienţă renală.

Pacienţi vârstnici
Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcţie de vârsta pacientului.

Neuropatie periferică
Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie şi senzorială. Apariţia neurotoxicităţii periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluşi pacienţi cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariţiei unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienţii cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparaţie cu pacienţii incluşi în studiu fără această afecţiune.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului:
Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau in funcţie de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparţinând medicului curant.
Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toţi pacienţii. Mielosupresia este dependentă de doză şi se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului şi în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.

Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este iniţiat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia şi III, şi pacienţi cu tulburări electrolitice.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului:
- Progresia obiectivă a bolii
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar in condiţiile scăderii dozei la 0,62mg/m2
- Decizia medicului
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 186, cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM

I. INDICAŢIE:

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib şi o substanţă imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina şi alăptarea.
- Infecţii active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice.

Doze şi mod de administrare
Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeaşi oră a zilei.
- capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, cu sau fără alimente şi nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

- Panobinostat
  - doza iniţială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 şi 12 ale unui ciclu de 21 zile.
  - pacienţii trebuie trataţi iniţial timp de opt cicluri.
  - la pacienţii care obţin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
  - durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).
- Bortezomib
  - doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m^2, administrată injectabil
- Dexametazona
  - doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

- Panobinostat este administrat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, conform Tabelelor 1 şi 2.

Trebuie consultate informaţiile privind prescrierea bortezomibului şi dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Bortezomib	1			4				8			11				Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		4	5			8	9		11	12			Perioadă de pauză

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Bortezomib	1							8							Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2						8	9						Perioadă de pauză

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei şi/sau schemei de tratament se face în funcţie de tolerabilitatea individuală.
  - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (şi anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg şi trebuie menţinută aceeaşi schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

- Trombocitopenie
  - Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
  - Dacă pacienţii prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului şi scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
  - La pacienţii cu un număr al trombocitelor de < 50 x 10^9/l (complicată cu hemoragie) sau < 25 x 10^9/l, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt şi reluat la o doză scăzută atunci

când numărul trombocitelor revine la > 50 x 10^9/l. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori > 50 x 10^9/l.

- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului şi/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 (≥ 50 x 10^9/l)	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 (≥ 50 x 10^9/l)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite < 50 x 10^9/l cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 < 25 x 10^9/l	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se reia la doză scăzută

- Toxicitate gastro-intestinală
- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienţii trataţi cu panobinostat.
- Pacienţii care prezintă diaree şi greaţă sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar şi reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.
- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului şi în conformitate cu practica medicală locală.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicităţii gastro-intestinale

Reacţie adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la < gradul 1	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la < gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeaşi doză, dar cu o frecvenţă de o dată pe săptămână

	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se opreşte tratamentul definitiv.		Se opreşte tratamentul definitiv.	

- Neutropenie
- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creştere (de exemplu G-CSF).
- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei şi/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare şi/sau în cazul infecţiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariţiei neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10^9/l)	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10^9/l)
Neutropenie gradul 3 (< 1,0 - 0,5 x 10^9/l)	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză
Neutropenie gradul 4 (< 0,5 x 10^9/l) sau neutropenie febrilă (< 1,0 x 10^9/l şi febră ≥ 38,5° C)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză

- Insuficienţa hepatică
- Insuficienţa hepatică uşoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
- Insuficienţa hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcţie de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvenţa monitorizării acestor pacienţi trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creşterea dozei.
- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă din cauza lipsei experienţei şi a datelor de siguranţă la această populaţie.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Gradul insuficienţei hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib
Uşoară	≤1,0 x LNS	> LNS	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	> 1,0 x LNS şi ≤ 1,5 x LNS	Oricare		
Moderată	> 1,5 x LNS şi ≤ 3,0 x LNS	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere	Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/m^2 în primul

			creşterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.	ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 1,0 g/m^2 sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m^2 în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară *) Pe baza clasificării NCI - CTEP				

- Prelungirea intervalului QTc
  - În cazul apariţiei unui interval QT lung anterior iniţierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul iniţial), iniţierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea iniţierii terapiei cu panobinostat.
  - În cazul apariţiei prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:
- Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec faţă de valoarea iniţială.
- Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza iniţială la prima apariţie sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.
- Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacţii adverse la medicament.

- Pentru pacienţii care prezintă reacţii adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:
  - recurenţa toxicităţii de gradul 2 CTC sau gradele 3 şi 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC şi se reia tratamentul la o doză scăzută.
  - recurenţa toxicităţii de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacţia adversă s-a remediat şi a revenit la gradul < 1 CTC.
- Vârstnici
  - La pacienţii cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor iniţiale ale componentelor schemei combinate, în funcţie de starea generală a pacientului şi de bolile concomitente:
    - Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg şi, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.
    - Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m^2 o dată pe săptămână, în zilele 1 şi 8, şi
    - Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 şi 8.
    - Inhibitori potenţi ai CYP3A4

- La pacienţii care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A şi/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol şi nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.
- Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
- La pacienţii cu insuficienţă hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienţei şi datelor de siguranţă la această grupă de pacienţi.
- Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienţii cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacţiilor adverse.
- Dacă nu se poate evita administrarea, pacienţii trebuie monitorizaţi atent şi poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

- Hemoleucogramă
  - Hemoleucogramă completă înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat; numărul iniţial de trombocite trebuie să fie ≥ 100 x 10^9/l, iar numărul absolut iniţial de neutrofile (NAN) ≥ 1,0 x 10^9/l.
  - Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecţie cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.
  - Anterior iniţierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puţin ≥ 100 x 10^9/l.
  - Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 şi/sau 18, mai ales la pacienţii > 65 ani şi la pacienţii cu număr iniţial de trombocite situat sub 150 x 10^9/l.
- EKG
  - Deoarece panobinostat poate creşte intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului şi repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.
  - Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat.
- Electroliţi
  - Valorile electroliţilor, mai ales potasiu, magneziu şi fosfor, trebuie măsurate la momentul iniţial şi monitorizate periodic conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu diaree.
  - Valorile anormale trebuie corectate conform indicaţiilor clinice.
- Teste ale funcţiei hepatice
  - Funcţia hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului şi, regulat, pe durata tratamentului, conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu insuficienţă hepatică.
- Teste ale funcţiei tiroidei
  - Deoarece s-a raportat apariţia unui hipotiroidism uşor la pacienţii trataţi cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcţiile glandei tiroide şi glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber şi TSH), conform indicaţiilor clinice.
- Vârstnici

- Deoarece pacienţii cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvenţă mai ridicată a anumitor evenimente adverse şi întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie şi toxicitate gastrointestinală.

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

- Hemoragia
- Hemoragia a fost raportată la pacienţi în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală şi pulmonară.
- Atenţie la riscul crescut de apariţie a trombocitopeniei şi la posibilitatea apariţiei hemoragiei, mai ales la pacienţii cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
- Infecţie
- La pacienţii cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecţii localizate şi sistemice:
  - infecţii bacteriene: pneumonie,
  - infecţii fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
  - infecţii virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariţia sepsisului sau la insuficienţă organică sau multiorganică cu rezultate letale.
- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active.
- Infecţiile existente trebuie tratate anterior iniţierii terapiei.
- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor; dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecţios şi trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
- Dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
- Femei aflate la vârstă fertilă
- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.
- Sarcina
- Datorită modului de acţiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potenţial la făt este ridicat.
- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depăşesc posibilele riscuri pentru făt.
- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACŢII ADVERSE

- Infecţii: pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; infecţii virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice şi limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: ameţeli; cefalee

- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilaţie atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greaţă; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice şi de nutriţie: inapetenţă, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

DCI: Afliberceptum

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicaţii

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe baza de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin şi care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcină/alăptarea
- tratament anterior cu irinotecan
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacţii de hipersensibilitate severe
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- cu cel puţin o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce şi doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacţii de hipersensibilitate uşoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obţinerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg
- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurenţă, se reduce doza la 2 mg/kg

Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinaţie cu daratumumab şi dexametazonă, cu lenalidomidă şi dexametazonă, şi respectiv în combinaţie numai dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puţin o linie terapeutică.
- Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO si NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcină şi alaptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafaţa corporală până la maxim 2,2 m^2;
- pacienţii cu o suprafaţă corporală mai mare de 2,2 m^2 vor primi doza calculată pentru 2,2 m^2; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutăţii mai mici sau egale cu 20%.

<u>Carfilzomibum în combinaţie cu daratumumab si cu dexametazonă</u>

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
  urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Daratumumab:

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză

- fracţionată de 8 mg/kg în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se
- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament
- şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de
- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la
- progresia bolii.
- Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab şi medicamente post-perfuzie pentru daratumumab

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicităţi inacceptabile.

<u>Carfilzomibum în combinaţie cu lenalidomidă si cu dexametazonă</u>

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
  urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m^2 (maxim = 60 mg). * Alernativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m^2 (maxim 123 mg)
- În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începand cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 şi 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1-21
- Se va avea în vedere reducerea în funcţie de necesităţi a dozei iniţiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicităţi inacceptabile.
Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

<u>Carfilzomibum în combinatie cu dexametazonă</u>
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 doza de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg). *Alernativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 70 mg/m^2 (maxim 154 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.

<u>Tratament complementar:</u>

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotica - după evaluarea riscurilor şi în funcţie de statusul pacientului
- Hidratare şi monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienţii cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât şi intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecarei doze din ciclul 1)
- Se administrează suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, dupa necesităţi, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orala şi/sau intravenoasa trebuie continuată, în funcţie de necesităţi, în ciclurile subsecvente.
Toti pacienţii se monitorizeaza pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcţie de starea clinică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariţiei insuficienţei cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent in funcţie de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidităţi

MODIFICĂRI DE DOZĂ.
Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul reacţiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
• Număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/l (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la ≥ 0,5 x 10^9/l, se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 0,5 x 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reiniţierea tratamentului cu carfilzomiba
• Neutropenie febrilă • Număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/l şi temperatura corporală măsurată la nivel bucal > 38,5°C sau două măsurători consecutive >	• Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul iniţial şi dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeaşi doză

38,0°C pe durata a 2 ore	
• Număr de trombocite < 10 x 10^9/l sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine ≥ 10 x 10^9/l şi/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 10 x 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reiniţierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nehematologică (renală)	Măsură recomandată
• Nivel al creatininei serice ≥ 2 × nivelul iniţial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade ≤ 50% faţă de nivelul iniţial) sau necesitatea iniţierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea şi se continuă monitorizarea funcţiei renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătăţirea funcţiei renale atinge un nivel în limita a 25% faţă de iniţial; se reiniţiază tratamentul cu următoarea doză mai micăa • La pacienţii dializaţi trataţi cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	Măsură recomandată
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se opreşte tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul iniţial • Se are în vedere reiniţierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică[a]

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomibum + daratumumab + dexametazona	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^2	-
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona (administrare săptămânală)	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2a
Carfilzomibum + dexametazona	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2a
Carfilzomibum + dexametazona (administrare săptămânală)	70 mg/m^2	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se întrerupe.

V. MONITORIZARE

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

- afecţiuni cardiace
  - pacienţii cu semne/simptome de insuficienta cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), şi pacienţii cu angină sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluaţi cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenţie particulară pe tensiunea arteriala şi managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc trataţi cu grijă, rămânând sub strictă observaţie .
  - riscul de insuficienţă cardiaca este mai mare la pacienţii peste 75 ani
  - se opreşte carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 si 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusa în funcţie de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos - pacienţii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizaţi; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatica şi renala - evaluare iniţiala şi monitorizare ulterioara a probelor hepatice şi renală
- metode contraceptive pentru femeile la vârsta fertilă

<u>REACTII ADVERSE:</u>

- toxicitate cardiacă: insuficienţă cardiaca; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arteriala
- toxicitate pulmonara: dispnee; hipertensiune pulmoara;infecţii
- toxicitatea renala: insuficienţă renală acută
- toxicitate hepatica

- toxicitate hematologica: trombocitopenie şi hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală
- reacţii alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi :: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30% Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialisti / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM

A. <u>Carcinom ovarian</u>

<u>1.</u> in 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.

<u>2.a.</u> 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.

<u>2.b.</u> 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 BRCA1/2și/sau instabilitate genomică

I. Criterii de includere

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară
- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă **in cazul raspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicatia 2a)**
- **confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de intretinere in asociere cu bevacizumab (indicatia 2b)**
- boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidiva **(indicatia 1)**
- obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina (**indicatiile 1 si 2a)** - criterii RECIST sau GCIG (CA125)
- **obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina în combinație cu bevacizumab (indicatia 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)**
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

II. Criterii de excludere/întrerupere

- persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepţia alopeciei **sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib**)
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- tratament anterior cu inhibitori PARP – daca s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
- efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate
- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
- sarcină sau alăptare

III. Durata tratamentului

Pentru indicația 1- până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă

Pentru indicațiile **2a si 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 si 150 mg. Doza recomandată de olaparib

1. **în monoterapie**
2. **sau în asociere cu bevacizumab**

este 300 mg (doua 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) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Atunci cand Olaparibum este utilizat in asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maxim 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN
- hemoleucograma – lunar

VI. Situaţii particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A
- insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei< 30 ml/min)
- status de performanţă ECOG 2-4
- persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

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

B. <u>Neoplasm mamar</u> (face obiectul unui contract cost-volum)

1. Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu *neoplasm mamar în stadiul local avansat* sau *metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-) 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.*

2. 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. Vârstă peste 18 ani;
2. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
3. Criterii particulare:

a) neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic

- Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina 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 triplu negativ (HR-/HER2-).

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 germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienții cu indicația terapeutica prevăzută la pct.b) care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere

- Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
- Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.
- Sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului

Tratamentul în monoterapie al **neoplasmului mamar în stadiu metastatic**

- Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Tratament adjuvant monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin, în **neoplasmul mamar, în stadiu incipient**,:

- Se recomandă ca 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) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN.
- hemoleucograma – lunar.

VI. Situaţii particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Status de performanţă ECOG 2-4.
- Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

C. <u>Cancer de prostată</u>

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 abiraterona 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 indicaţii 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 indicatia prevazuta 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 si/sau somatica prezentă
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant.

Pentru indicatia 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) cu condiția ca acesta să fi fost cu minim 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison.
- stadiu metastatic
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant

Nota: pot beneficia de olaparib pacienții cu aceasta indicație terapeutica care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere

- Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni*
- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni*.
- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.*
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

* Medicamentul poate fi inițiat in 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 continua conform indicatiei, atata timp cat exista beneficii clinice si nu apar toxicitati care sa duca 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) si 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 dela 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 x2/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.
- hemoleucograma si alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant– lunar.

Nota: 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 toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

DCI IXAZOMIB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu care au urmat cel puţin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru contraindicaţii suplimentare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.
- sarcina şi alăptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza iniţială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2 - 7	Ziua 8	Zilele 9 - 14	Ziua 15	Zilele 16 - 21	Ziua 22	Zilele 23 - 28
Ixazomib	□		□		□			

Lenalidomidă	□	□ Zilnic	□	□ Zilnic	□	□ Zilnic		
Dexametazonă	□		□		□		□	

□ = administrarea medicamentului

Pentru informaţii suplimentare privind lenalidomida şi dexametazona, consultaţi rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie ≥ 1.000/mm^3
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 75.000/mm^3
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranţa şi toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanţă de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puţin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza iniţială recomandată*)	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezenţa insuficienţei hepatice moderate sau severe, insuficienţei renale

severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib şi lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităţilor care determină trombocitopenie, neutropenie şi erupţie cutanată. Din cauza acestor toxicităţi, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultaţi RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicităţi.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Toxicităţi hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. Luaţi în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informaţiilor de prescriere aferente acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la < 500/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Erupţie cutanată	
Gradul[†] 2 sau 3	• Întrerupeţi tratamentul cu lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior

	al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupţia cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la ≤ gradul 1 fără durere sau la valoarea iniţială a pacientului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Alte toxicităţi non-hematologice	
Alte toxicităţi non-hematologice de gradul 3 sau 4	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*) În cazul în care situaţia se repetă, alternaţi modificarea dozei de lenalidomidă şi de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Naţional pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale

- electroliţi

PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru informaţii suplimentare privind atenţionările şi precauţiile speciale pentru utilizare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile iniţiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puţin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei şi transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicităţi gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipaţie, greaţă şi vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice şi antidiareice şi tratament de susţinere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentraţiei serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienţii care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente şi, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistenţă medicală de susţinere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informaţiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Reacţii cutanate

A fost raportată erupţie cutanată în asociere cu ixazomib. Erupţia cutanată trebuie tratată prin măsuri de susţinere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puţin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică şi hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib şi timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienţi cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conştienţă modificată şi tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanţă magnetică. La pacienţii la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina şi sunătoarea (Hypericum perforatum). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizaţi îndeaproape pacienţii pentru ţinerea bolii sub control.

REACŢII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă (toate gradele, gradul 3 şi gradul 4)

Aparate, sisteme şi organe/reacţie adversă	Reacţii adverse (toate gradele)	Reacţii adverse de gradul 3	Reacţii adverse de gradul 4
Infecţii şi infestări			
Infecţie la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice şi limfatice			
Trombocitopenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	

Greaţă	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Constipaţie	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat			
Erupţie cutanată*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

*) Reprezintă o grupare a termenilor preferaţi.

Notă: reacţiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferaţi se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

Tabelul 4

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori

CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

DCI VENETOCLAX
”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)

- Primă linie de tratament:
    - **în asociere cu obinutuzumab**
    - **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- A doua linie de tratament:
    - **în asociere cu rituximab**
    - **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
    - **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- Linia de tratament 3+:
    - **în asociere cu rituximab**
    - **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
    - **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

- **în monoterapie -** în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi care au avut eşec atât la chimioterapie şi imunoterapie cât şi la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situații excepționale în care pacienții sunt recăzuți sau refractari la chimioterapie și immunoterapie 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 absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - la pacienţi care au avut eşec la chimioterapie și care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

B. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)

- Primă linie de tratament:
  - **în asociere cu un agent hipometilant** - la pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcină

IV. TRATAMENT

- Comprimate filmate, concentrație 10 mg, 50 mg, 100 mg

A. Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)

<u>Doza recomandată:</u>

<u>Calendarul de titrare a dozei</u>

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

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicaţiilor din Tabelul 1.

Tabelul 1: Calendarul creşterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg

2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 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

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">Ciclul 1</td><td colspan="4">Ciclul 2</td><td>Ciclurile 3-6</td><td>Ciclurile 7-12</td></tr>
<tr><td rowspan="2">VENETOCLAX</td><td colspan="3" rowspan="2"></td><td>Săpt. 1 ziua 22</td><td>Săpt. 2</td><td>Săpt. 3</td><td>Săpt. 4</td><td>Săpt. 5</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>20 mg/zi</td><td>50 mg/zi</td><td>100 mg/zi</td><td>200 mg/zi</td><td>400 mg/zi</td><td>400 mg/zi</td><td>400 mg/zi</td></tr>
<tr><td rowspan="2">OBINUTUZUMAB</td><td>Ziua 1</td><td>Ziua 8</td><td>Ziua 15</td><td rowspan="2"></td><td>Ziua 1</td><td colspan="4" rowspan="2"></td><td>Ziua 1*</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>1000 mg iv</td><td>1000 mg iv</td><td>1000 mg iv</td><td>1000 mg iv</td><td>1000 mg iv</td></tr>
</table>

* a fiecărui ciclu de 28 de zile

Venetoclax administrat în asociere cu rituximab

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creşterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

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

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
  Sau
- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

	Înaintea ciclului 1					Ciclul 1	Ciclurile 2-6	Ciclurile 7-24
VENETOCLAX	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5			
	20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
RITUXIMAB						Ziua 1	Ziua 1 *	
						375 mg/m^2 iv	500 mg/m^2 iv **sau** 1600 mg s.c.	

* ziua 1 a următoarelor 5 cicluri

<u>Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie</u>

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

B. Leucemia acută mieloidă (LAM)

Titrarea dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină

Ziua	**Doza zilnică de venetoclax**
1	100 mg
2	200 mg
3 și ulterior	400 mg

- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m2 fie intravenos, fie subcutanat, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.
- Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m2 intravenos în zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.

Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a 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.

<u>Mod de administrare</u>

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariţiei ineficacităţii
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghiţite
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineaţa pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla şi de fruct stea (carambola)

Ajustarea dozelor

Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicități[a] în LLC

Eveniment	Episod	Acțiune
Sindrom de liză tumorală		
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[b], reluați tratamentul cu o doză mai mică după remitere (vezi Tabelul 2).
Toxicități non-hematologice		
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.
Toxicități hematologice		
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. [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
Reacții adverse hematologice		
Neutropenie de gradul 4 (NAN <500/microlitru) cu sau fără febră sau infecție sau Trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite <25 × 10^3/microlitru)	Episoade înainte de obținerea remisiunii[a]	În majoritatea cazurilor, nu întrerupeți tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de 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. 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. 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 21de zile în loc de 28 de zile. Consultați informațiile de prescriere a azacitidinei pentru informații suplimentare.
Reacții adverse non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Orice episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere. După remitere până la gradul 1 sau la nivelul inițial, reluați administrarea de venetoclax cu aceeași doză.
[a]Luați în considerare evaluarea măduvei osoase		

Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT şi al altor tipuri de toxicitate

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

[a] Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creşterea acesteia.

La pacienţii al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de 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 moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax (adică Cmax și ASC) şi poate creşte riscul de apariţie a SLT, în perioada de iniţiere a tratamentului şi 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. Pacienţii trebuie monitorizaţi 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 Ziua 2 – 20 mg Ziua 3 – 50 mg 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[a]	Toate	Reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 50%	
[a]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 şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în 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 şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă
- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare

V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare
- La pacienții cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

Prevenirea apariţiei sindromului de liză tumorală (SLT):

LLC

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC
- Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei
- Trebuie 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 apariţie a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulţi factori, inclusiv comorbiditățile, în special funcția renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) <80ml/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[c,d]**
		Hidratare[a]	Medicamente care scad acidul uric[b]	Stabilirea și frecvența evaluărilor
Redusă	Toți ganglionii <5 cm ȘI NAL < 25 x 10^9/l	Orală (1,5-2 l)	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei
Medie	Orice ganglion între 5 cm și <10 cm SAU NAL ≥ 25 x 10^9/l	Orală (1,5-2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu CrCl <80ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării

Ridicată	Orice ganglion ≥10 cm SAU NAL ≥25 x 10^9/l ȘI 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 • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore Regim ambulator • 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. [a]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 × 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, blști 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 pacienţii au fost trataţi cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinutuzumab 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 pacienţii 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 şi după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- Inductori ai CYP3A
  - Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax şi ca urmare apariția riscului de scădere a eficacităţii. 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 şi timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
- Sarcina şi alăptarea
  - Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
  - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- Fertilitate
  - Poate fi compromisă la sexul masculin din cauza tratamentului cu venetoclax; poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

VIII. 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 moderaţi ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacin, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabel 3
- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului
- Trebuie evitată utilizarea produselor care conţin grapefruit, portocale de Sevilla şi fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conţin inhibitori ai CYP3A.

- **Inhibitori ai gp-P şi ai BCRP**
  - Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) şi ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P şi al BCRP, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

- **Inductori ai CYP3A**
  - Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducţie a CYP3A mai mică. Produsele care conţin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacităţii

- **Azitromicină**
  - În timpul utilizării pe termen scurt, <u>nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină</u> atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

- **Medicamente care scad aciditatea gastrică**
  - Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagonişti ai receptorilor H2, antiacide) <u>nu au niciun efect</u> asupra biodisponibilităţii 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 internaţional normalizat (INR) la pacienţii care utilizează warfarină

- **Substraturi ale gp-P , BCRP şi OATP1B1**
  - Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu 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 in 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 specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală)
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB

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.
- Pacienti 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 tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutății 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 eficace 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 eficace, 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.”

DCI TISAGENLECLEUCEL

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- 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 pacientii cu varsta sub 3 ani includerea in tratament se va realiza numai dupa o atenta analiza beneficiu-risc

III. CONTRAINDICATII:

- 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 administreaza o singura data.
- Tratamentul va fi initiat dupa obtinerea consimtamantului informat al pacientului /apartinatorilor 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 10^6 celule T CARviabile/kg corp;
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la 2,5 x 10^8 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 ≤1000 celule/µl.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului delimfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, 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^2 intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosfamidă (500 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele 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 avuta 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°C-25°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 ≤20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- 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 oricărora 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 raspunsul la tratament definit ca remisie completa (CR) sau, remisie completa cu hemograma incompleta (CRi)
  - Remisia completa (CR) este definita ca <5% blasti in maduva osoasa, fara dovezi de boala extramedulara si recuperare completa a valorilor hematologice din sangele periferic (trombocite>100000/µl si numar absolut de neutrofile > 1000/µl) fara transfuzie sanguina
  - Remisie completa cu recuperare hematologica incompleta (CRi) este definita ca <5% blasti in maduva osoasa, fara dovezi de boala extramedulara si fara recuperare completa a valorilor hematologice din sangele periferic, cu sau fara transfuzie sanguina (trombocite<100 000/µl si numar absolut de neutrofile <1000/µl)
- Monitorizarea raspunsului la tratament al pacientilor dupa administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sangelui periferic si al maduvei osoase, examen SNC, examen fizic si si al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar in primele 6 luni dupa administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de pana la 2 ani si apoi la fiecare 6 luni timp de pana la 5 ani

- <u>Sindromul de eliberare de citokine</u>
  - 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 necrozătumorală (TNF).”

– **Severitatea sindromului de eliberare de citokine**	– **Tratament**
– ***Sindrom prodromal***: – 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.
– ***Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome***: – Febră mare – Hipoxie – Hipotensiune arterială ușoară	– Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sauvasopresoare în doză mică, după cum este necesar.

– ***Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome***: – Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare – Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice – Deteriorare rapidă a stării clinice	• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, dupăcum este necesar. • Se administrează tocilizumab. – Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră – Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) – Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. – Dacă nu există nicio 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. – Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • 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 inițilă, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză – mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- <u>Reacții adverse de natură neurologică</u>
- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, 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 larezolvarea 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 untransplant 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 şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentului se prescrie si se administreaza de către medicii din specialitatile hematologie și onco hematologie pediatrica din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel dupa obtinerea avizului Comisiei de terapii celuare a Ministerului Sanatatii.Pentru evaluarea indicatiei de tisagenlecleucel si aviz se va completa de catre medicul curant Anexa 1 si se va trimite catre Comisia De Terapii Celulare a MS.

B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- 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. CONTRAINDICATII:

- 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 administreaza o singura data.
- Tratamentul va fi initiat dupa obtinerea consimtamantului informat al pacientului.

<u>Doze</u>

<u>Doze la pacienții adulți cu DLBCL</u>

- 0,6 până la 6 x 10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

<u>Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)</u>

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 ≤1000 celule/µl.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului delimfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, 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 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele 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 avuta 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°C-25°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 ≤20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- 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 oricărora 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 raspunsul la tratament definit ca raspuns complet sau raspuns partial; pacientii cu raspuns partial se reevalueaza la 6 luni de la perfuzare in vederea confirmarii/infirmarii obtinerii raspunsului complet
- Monitorizarea raspunsului la tratament al pacientilor dupa administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasa, evaluarea simptomelor de

tip B) se va efectua in ziua 28 apoi in lunile 3, 6, 9,12, 18 si 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de pana 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 alpacientului 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**
– ***Sindrom prodromal***: – 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.

– ***Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome***: – Febră mare – Hipoxie – Hipotensiune arterială ușoară	– Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sauvasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
– ***Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome***: – Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare – Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice – Deteriorare rapidă a stării clinice	• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, dupăcum este necesar. • Se administrează tocilizumab. – Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră – Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) – Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. – Dacă nu există nicio 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 deeliberare de citokine. – Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • 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 inițilă, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză – mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- <u>Reacții adverse de natură neurologică</u>
- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, 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 pânăla 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 larezolvarea 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 valoricrescute 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 şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

V. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie si se administreaza de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare dupa obtinerea avizului Comisiei de terapii celuare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicatiei de tisagenlecleucel si aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 si se va trimite catre Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

Anexa 1

Denumirea Spital/ Clinică Hematologie _____

CERERE DE EVALUARE A INDICATIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL

Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sanatatii
(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va fitrimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil si unul care va fi trimis medicului curant)

– Nume:	– Prenume:
– CNP:	– CI/Certificat de naștere:
– Varsta: – Aresă:	– Tel: – E-mail:
– **Reprezentant legal/Persoana de contact** *(se va completa în cazul pacienților minori):*	
– Nume:	– Prenume:
– CNP:	– CI:
– Adresă:	– Grad de rudenie: – Tel: – E-mail:

– Diagnostic extins *(forma celulară, forma imunologică):*		Greutate (kg)
Stadiu la diagnostic:	– Ex H P nr/ da ta	ECOG PS:
–	–	
– Stadiu actual:		
– Diagnostice secundare:		–
– 1		–
– 2		–
– 3		–

– 4	–
– Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLECLEUCEL ☐ – 1 ..... – 2 ..... – 3	

∗ *Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordineapreferintelor pacientului.*

A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

− Data Diagnostic:	
− Diagnostic antecedent de Limfom folicular Da / NU	− Daca DA: − Data ..... − Linii de tratament anterioare: − 1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat ..... − 2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat ..... − 3. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....

1. Examen HP de Limfom cu celula mare B – GCB / NonGCB
2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B

− Data .....
− Linii de tratament anterioare:

1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....

2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....

3. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....

− Data .....
− Linii de tratament anterioare:
− 1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....
− 2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....

− 3. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....

− Data exacta a ultimului tratament:

− Prindere SNC in antecedente : Da/ NU:

− Ultima punctie lombara care documenteaza remisiunea .....(data)

− Ultimul PET .....(data). Boala activa : DA/ NU

− Ultima analiza a maduvei osoase: .....(data). Boala activa: DA/ NU

− Numarul total de limfocite ..... nr x 10^9/L

B. BILANȚUL ACTUAl

– Situația bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL:	
– Funcția cardiacă: EKG și FEVS *(ecocardiograma)* - FEV >40% - evaluare ecografica pentru pericardita	
– Funcția hepatică: – AST, ALT, LDH, bilirubină, ψGT (AST/ALT <5xULN; bilirubina<2 mgl/dL; limita crescuta acceptata pentru Sindromul Gilbert)	
– Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearence la creatinina >30 mL/min	
– Hemoleucograma: – ANC > 1 x 10^9/L	
– Imagistica SNC (RMN cap): – IRM nu este solicitat exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
– Punctie lombara: – Punctia lombara nu este ceruta exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
– Fertilitate: – Femeile aflate la varsta fertila trebuie sa aiba un test de sarcina din ser sau urina negativ	
– Istoric de malignitate: – (Este obligatorie absenta istoricului de malignitate altul decat carcinomul in situ :cervix, vezica, san, cu exceptia cazului in care este liber de boala si in afara tratamentului de mai mult de 3 ani)	
– Istoric de boli autoimune: – (Nu este recomandata in boala autoimuna activa avand ca rezultat leziuni de organe sau care necesita imunosupresie sau terapie sistemica in ultimii 2 ani)	
– Tratament sistemic imunosupresiv actual:	
– Existenta sau suspiciunea unei infectii fungice, bacteriene, virale sau alt tip:	
– Funcția pulmonară *(teste funcționale ventilatorii - opțional)*:	
– **Markeri infectioși: (cu 30 zile inainte de afereza)** – Ac anti HIV 1 şi HIV 2HIV p24 antigen – HIV 1/2 PCR – Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR – Anti HCVHCV PCR	– THPA – Anti HTLV 1 și 2 CMV Anti IgG CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV Anti IgM – Toxoplasma Anti IgG – Toxoplasm Anti IgM – Altele:
– Evaluare psihiatrică:	
– Alte boli asociate:	
– Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL:	
– Alte 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:	– Semnatura și parafa medicului curant:
– Unitatea medicală:	

A. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SANATATII

Data primirii cererii:	–	
Data analizării cererii:	–	
Rezultatul Cererii *(Indicație De Terapie Cu* TISAGENLECLEUCEL*):*	DA	NU
Motivarea formulată de comisie:		
Nivel de urgență:	Ridicat	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:

☐ DA	☐ NU
Data:	

Presedinte:		Nume: Prof. Univ. Dr. Alina Tanase	Semnatura și parafa:
Membrii	2.	Nume: Prof. Univ. Dr. Anca Colita	Semnatura și parafa:
	3.	Nume: Conf. Univ. Dr. Smaranda Arghirescu	Semnatura și parafa:
	4	Nume: Conf. Univ. Dr. Andrei Colita	Semnatura și parafa:
	5	Nume: Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea	Semnatura și parafa: –
	6	Nume: Conf. Univ. Dr. Erzsebet Lazar	Semnatura și parafa:
	7	Nume: Dr. Angela Dascalescu	Semnatura și parafa:
	8	Nume: Dr. Ciprian Tomuleasa	Semnatura și parafa:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAŢII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)

I. Indicație

A. Cancer mamar incipient (CMI) – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

- Tratamentul neoadjuvant - la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurenţă;
- Tratamentul adjuvant - la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurenţă.

B. Cancer mamar metastazat (CMM) – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

II. Criterii de includere

- pacienţi cu vârsta adultă (vârsta peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienţi 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 daca beneficiile terapeutice depășesc riscurile asociate cu aceasta condiție, in special la cei cu boala metastatica).
- Una dintre următoarele situații (stadii evolutive de boala):
  - stadiu incipient (în situatie neoadjuvanta sau adjuvanta) la pacienții adulti 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 hormonali 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 hormonali și /sau de afectarea ganglionară.

** În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate la 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 congestiva (administrarea de pertuzumab / trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
  - *scăderea fracției de ejecție ventriculară stângă* (FEVS) sub 40 %

- *FEVS cuprinsă intre 40% si 45%* asociată cu o scădere de ≥ 10% sub valorile anterioare tratamentului.
- În cazul în care, *după evaluări repetate* în aproximativ 3 săptămâni, *valoarea FEVS nu se 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 perioada totala de un an (pâna la 18 cicluri sau pâna 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.

*** 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 chirurgicala, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență.

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă pâna la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică (indiferent de indicaţie):

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de **1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab**, administrată printr-o injectie 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.

I. Prescriptori: medici din specialitatea Oncologie medicală.”

DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

Definirea afecţiunii:
Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrica, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie si Neurologie Pediatrica ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.
Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar si copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socio-economice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:
Sindromul clinic izolat (CIS);
Forma cu recurenţe şi remisiuni;
În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;
Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;
Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).

Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.
Studiile cost-eficienţă au evidenţiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.
Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul

diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).
Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea disabilităţii, permiţând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.
Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator
Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);
Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:
Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1);
afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.
(1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alţi agenţi cu mecanism de acţiune similar.
Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice(2);

(2) În situaţii speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menţionate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii şi alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).
sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situaţie medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării şi stabilizarea efectelor acesteia.
Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniţia tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
Varsta sub 2 ani

Acest protocol terapeutic pentru România îşi însuşeşte în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:
Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.
Pentru femeile care îşi planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.
Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:
se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;
tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepţiei.

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator
Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru

fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod
Pentru varsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).
În situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.
Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.
Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:
examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice
examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.
La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

Întreruperea temporară a tratamentului
În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.
Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.
În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.
Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:
Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
Reacţii adverse severe.

În caz de eşec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:
Întreruperea tratamentului imunomodulator;

Schimbarea medicamentului imunomodulator;
Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:
sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.
Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:
pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
Asocierea altor medicamente simptomatice
Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
Administrarea unui medicament imunosupresor

Prescriptori:
Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.
Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă

CLASE DE MEDICAMENTE

INTERFERON BETA 1b (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare).
Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze şi mod de administrare:
Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.
La copii cu Scleroza Multipla, începând cu varsta de 12 ani se administreaza flacoane de 250 micrograme, astfel: se va incepe cu ¼ flacon, primele 3 administrari, apoi ½ flacon, urmatoarele 3 administrari, ¾ flacon urmatoarele 3 administrari, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.
INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la varsta de 12 ani

Doze şi mod de administrare:
30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular
La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu ¼ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.
Observaţie: prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.

INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.
Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf)

Doze şi mod de administrare:
44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
La pacienţii cu varsta între 12 şi 18 ani, se se va administra: sapt 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.
La pacientii cu varsta intre 2 si 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrata, pentru aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

GLATIRAMER ACETAT

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
Sindromul clinic izolat.
Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, incepand cu varsta de 12 ani (https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf)
Doze şi mod de administrare (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa pacientului):
20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.
Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

La copiii cu varsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

Observaţii:
Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.
Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

PEGINTERFERON BETA 1-a

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, incepand cu varsta de 10 ani, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrica

Doze şi mod de administrare
Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.
Pentru a limita reacţiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:
În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
La distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
La distanţă de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicaţii şi precauţii
Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.
Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.
Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală. Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este

cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse
Cele mai frecvente reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi cefalee ce survin la câteva ore după administrare*.
*adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 şi RCP Peginterferon - beta - 1a)

Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:
Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariţiei eritemului la locul de injectare, se recomandă:
Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)
În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce priveşte sindromul pseudo-gripal, se recomandă:
Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.
Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.
Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului
Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)
Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor
Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.
TSH - periodic
Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă

TERIFLUNOMIDUM

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;
se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc

Doză şi mod de administrare:
14 mg/doză, o dată pe zi, oral.
La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf)

Copii şi adolescenţi cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.
Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.
Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observaţii:
Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
Se recomandă precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:
Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:
Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseste în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează să rămână gravide):
Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;
Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
Se vor verifica concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.

NATALIZUMAB

Indicaţia terapeutică
Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la 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
Indicaţii la iniţierea terapiei:
Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.
Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
Copii cu Scleroza Multipla, ca medicatie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au raspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicatie (doar atunci cand forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic si imagistic).

Doze şi mod de administrare:
300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.
300 mg/doza, o administrare la 6 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora.
300 mg/doza sc. sub forma a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

Intr-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflaţi în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul 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, IÎ 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).
2 seringi x 150 mg preumplute la 4 saptamani, SC. Doza care se administrează este de 300mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumab 300mg 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 iritaţii, eritem, echimoze, infecţii 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/ doza) o data 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.

Observaţii:
Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;
Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
Monitorizarea clinică, biologică şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
leucoencefalopatie multifocală progresivă;
infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;
insuficienţă hepatică;
reacţii de hipersensibilitate.
Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei 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

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţii la iniţierea terapiei:
Pacienţii adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice şi/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienţi, netrataţi anterior (naivi), cu cel puţin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puţin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puţin un puseu în ultimele 12 luni) şi cu cel puţin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creşterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puţin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală şi cel puţin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puţin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

Doze şi mod de administrare:
Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.
Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri iniţiale de tratament şi a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia iniţială cu 2 cicluri de tratament:

Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)
Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.
Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:
Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienţii cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observaţii:
Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aştepta până la normalizarea numărului de leucocite.
Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranţă:
Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului şi ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.
În data de 11 aprilie 2019, EMA a iniţiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:
Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
Pacienţii aflaţi în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.
În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacţii mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

OCRELIZUMABUM

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei

1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienţi adulţi trataţi anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.
2. Tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce priveşte durata bolii şi nivelul de dizabilitate şi cu caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

Doza recomandată
Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei
Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP:
metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum; În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza iniţială
Doza iniţială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare
Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observaţii:
Înainte de administrarea perfuziei:
Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.

Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).
Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:
La pacienţii care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronşic, trebuie luate următoarele măsuri:
întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei
administrarea de tratament simptomatic
monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.
Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.

După administrarea perfuziei:
Pacienţii trataţi cu Ocrelizumab trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.
Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

FINGOLIMODUM

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Conditionare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

Indicaţie terapeutică
DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă extrem de activă la urmatoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:
Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau
Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Doza recomandată
Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:
Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.
Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:
Înaintea administrării primei doze
efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.
Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze
monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze
dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:
Se recomandă aceeaşi urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:
o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;
peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menţionate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescand, depasesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg si trebuie să creasca doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reiniţierii tratamentului):

Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;
Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:
cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
când, după intervalul de 6 ore, au loc:
frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;
nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatica: Trebuie efectuate analize ale funcţiei hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului şi în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 în timpul administrării terapiei şi, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:
mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.
de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere 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 prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:
valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

Contraindicaţii
Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.
Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).
Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).
Neoplazii active cunoscute.
Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).

Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienţii nu au stimulator cardiac.
Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.
Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

DIMETHYL FUMARATE

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţie terapeutică
Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată
Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.
Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aştepte până la următoarea doză programată.
Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarateîmpreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficienţă renală şi hepatică
Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.
La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite ≥ 0,8 × 109 /l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.
Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109/l).
În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.
Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109 /l) care persistă mai mult de 6 luni.
În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

CLADRIBINĂ

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţie terapeutică
Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Doza recomandată
Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.
Doza de Cladribina se stabileste la inceputul fiecarei saptamani din ciclul de tratament, în functie de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcţie de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutatii	Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament			
kg	Saptamana 1 de tratament		Saptamana 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 pana 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 pana la < 70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat
70 pana 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 pana la < 90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 pana 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 pana 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 si peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie de zile

Numar total de comprimate/saptamana	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 aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.
O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:
în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
cel puţin 800 celule/mm3 înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.
Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.
Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.
Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici
Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.

Contraindicaţii
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului
Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)
Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
Tumoare malignă activă
Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).

SIPONIMOD

Indicaţie terapeutica
Siponimod este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creştere a

scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurenţelor-, cu boală activă evidenţiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

Doze şi mod de administrare
Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 şi implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreţinere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9*3*3 (homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3).
Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de iniţiere, cât şi în perioada de întreţinere.

Iniţierea tratamentului
Tratamentul trebuie iniţiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.
Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 şi 1,25 mg siponimod în ziua 5.
Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente
Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de iniţiere a tratamentului cu siponimod

Pachet/kit de titrare Ziua	Doză siponimod	Număr de comprimate de 0,25 mg
Ziua 1	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

Tratamentul de întreţinere
Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.
Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 1 mg pe zi la pacienţii cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.
Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 2 mg pe zi la pacienţii cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).

Doză(e) omisă(e)
Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului
În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.
Doză(e) omisă(e) după ziua 6
Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.
Dacă tratamentul de întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienţi
Siponimod nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă.
Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcţia hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienţilor cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienţi cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecendente de infarct miocardic sau antecendente de insuficienţă cardiacă NYHA clasa I şi II).

Pacienţii fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentaţie care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testaţi pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.
Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.
Înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.
Se vor efectua examinări cutanate înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.
Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod, ca măsură de precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:
bradicardia sinusală (frecvenţă cardiacă < 55 bpm),
antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
antecedente de infarct miocardic sau
antecedente de insuficienţă cardiacă (pacienţi cu NYHA clasele I şi II).

La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc ≥500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 109/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 109/l la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de 0,6 x 109/l, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare: Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

Contraindicaţii:
Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi
Sindrom imunodeficitar.
Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
Neoplazii active.
Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
Pacienţi cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceştia nu au stimulator cardiac.
Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).
În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:
Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Oprirea tratamentului
Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienţilor cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Vaccinarea:
Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace."

OFATUMUMAB

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

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 pentru includerea unui pacient în tratament

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 QuatiFERON 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 mediată 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
Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.
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 in tratament:
Pacienti adulti 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 terapeutica care au primit anterior ozanomod, din surse de finanțare diferite de Programul National de boli neurologice-scleroza multipla si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

III.Tratament
Doza recomandată și mod de administrare
Doza recomandată de ozanimod este de 0,92 mg administata 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 in 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 eficace.
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 instructiunilor 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 frecventei 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 x 109/l, terapia cu ozanimod va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori > 0,5 x 109/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 înaintea 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

înaintea 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 vârsta fertilă
Din cauza riscului asupra fetusului, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace. Înaintea inițierii tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fetusului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace 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 înaintea 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 exacerbării severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbări 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 selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului

Înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab	Calendar		
	Iniţial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte

Teste de screening recomandate:	Pacienţii trebuie evaluaţi atât pentru infecţia tuberculoasă activă, cât şi pentru infecţia inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienţii cu risc ridicat de infecţie cu virusul hepatitei B (VHB) şi/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauţie în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienţi identificaţi ca fiind purtători de VHB şi/sau VHC. Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât şi anual după încheierea tratamentului.	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcţiei tiroidiene, precum concentraţia hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	Se recomandă ca pacienţii să fi încheiat imunizarea conform cerinţelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de iniţierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei	Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		

	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice şi/sau antipiretice.	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
Sarcină şi contracepţie	Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului.	X				

Activităţi de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare şi post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab		
	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară şi creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcţiei tiroidiene:		x

” Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicaţii

1. **Tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

2. **Tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

3. **TRATAMENTUL barbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

4. **Tratamentul barbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC) în asociere cu terapia de deprivare androgenică**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

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 indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:
    a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
    b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);
- funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate
- după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală
- pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:
    a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).
    b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

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 < 1,5cm, 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:
    - 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)
    - Timp de dedublare al PSA ≤ 10 luni

- Tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihiectomie 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 (pelvine) nu sunt eligibili
- Pacienţi 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

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);

- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;

- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

B. Pentru indicația nr. 3

- Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă

- Tratament cu terapie hormonală (antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogeni) sau terapie biologică (alta 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/µL)
- Boli cardiovasculare semnificative clinic:
    - Infarct miocardic și angina necontrolabilă în ultimele 6 luni
    - 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 ≥ 50% la evaluarea cardiac in ultimele 3 luni înaintea inițierii tratamentului
    - Istoric de aritmii ventriculare (ex. Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară. Torsade vărfurilor)
    - Istoric de bloc atrioventricular tip Mobitz II sau bloc de gradul III fără pacemaker permanent
    - Hipotensiune cu TAsistolică < 86 mmHg; Hipertensiune necontrolabilă cu sistolica > 170 mmHg sau diastolica > 105 mmHg; Bradicardie < 45 bpm
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni

C. Pentru indicația nr. 4

- Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, 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
- 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 ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

IV. Contraindicatii:
Hipersensibilitate la substanța(ele) 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.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).
A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii
Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care pot predispune la convulsii necesită atenţie şi 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 eficacitatii terapeutice
Monitorizarea tratamentului:
Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcţiei cardiace şi monitorizarea TA;

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă – indiferent de indicație

a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică

1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC, non-metastatic 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 < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatica**, 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 in trialul clinic de înregistrare pentru aceasta 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 >2ng/ml**”, din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina 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 partenere 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 apalutamida.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galerterone, 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)*;

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.

** medicul curant va aprecia daca prezenta acestor criterii poate fi ignorată, in cazurile in care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri si va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

III. Tratament

Posologie
Forma farmaceutica – comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare – cutie cu 120cp; 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 apalutamida.
- 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 ≥3 sau o eacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. Atenţionări şi precauţii 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 eficacităţii 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 şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii)*

<u>Recomandări</u> pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*:

- hemoleucograma si 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 periodica (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; IRM).

* *medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient in parte*.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- 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 in studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz in parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.
- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativa - 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.”

DCI ABIRATERONUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicaţia terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala in 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 ≥ 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 (indicaţia prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicaţia postchimioterapie), definită astfel:
    a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive alevalorii PSA şi/sau
    b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cusau fără creştere a PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);

- funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate

    a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţăECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

    b. pacienţi asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);
- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficienţă hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară
- administrare concomitenta a Ra-223

IV. Posologie – forma farmaceutica – comprimate de 250 mg , comprimate de 500 mg, comprimate de 1.000 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (**2 comprimate de 500 mg sau 4 comprimate de 250 mg sau 1 comprimat de 1000 mg**). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente celpuţin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu,sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă- dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nuau fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN)

- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcţiei cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):
   - reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
   - creşterea transaminazelor GPT sau GOT de $\geq$ 5 ori valoarea superioară a normalului
   - dezvoltarea toxicităţii de Grad $\geq$ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie,edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 358 cod (L03AA14): DCI LIPEGFILGRASTIMUM

I. Indicaţii:

Reducerea duratei neutropeniei şi a apariţiei neutropeniei febrile la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste trataţi cu chimioterapie citotoxică pentru afecţiuni maligne (cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice).

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile ≥ 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile > 10% dar < 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienţii prezintă alţi factori de risc asociaţi
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile < 10% profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

- Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie
- Număr absolut de neutrofile < 0,5 X 10^9/l sau < 1,0 X 10^9/l care se estimează că va scădea sub 0,5 X 10^9/l în interval de 48 ore, însoţit de febră sau semne clinice de sepsis
- Infecţii cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie şi/sau febră
- Toleranţa dificilă la tratament adjuvant care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Leucemie mieloidă cronică
- Leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
- Sindroame mielodisplazice

IV.

V. Tratament:

Lipegfilgrastim se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la aproximativ 24 ore după terapia citostatică.

Aceasta doza este administrata la pacientii adulti, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea de 45 kg și peste.

La pacientii adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea sub 45 kg , doza se stabileste in functie de greutatea corporala.

Prima administrare trebuie efectuata sub supraveghere medicala directa.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- examen clinic:
  - semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
  - apariţia edemelor
  - dimensiunile splinei
- hemoleucograma
- probe hepatice şi renale
- albumina serică
- probe bacteriologice
- examen sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febră şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacţii de hipersensibilitate

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B

I. Indicaţie
Ropeginterferon alfa-2b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți.

II. Criterii de includere
Pacienţi adulţi cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticaţi sau trataţi anterior indiferent de tratament.

III. Criterii de excludere
1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convențional
3. Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideație 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
Iniţierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a bolii.

<u>Doze</u>
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 celuilalt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit <45%, trombocite <400 x 10^9/l și leucocite <10 x 10^9/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de 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 reacţiilor 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
- intoleranţa la tratament
- reacții adverse care necesită întreruperea tratamentului

VII. Prescriptori
1. Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz).
2. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG

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:

- Pacienti cu carcinom urotelial al vezicii urinare confirmat histopatologic, după rezecția trans-uretrala a unei formațiuni tumorale vezicale in stadii incipiente
- Stadii incipiente de boala – confirmat histopatologic m- pTa, pTis, pT1

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Prezenta sindromului infecțios urinar
- Hematurie macroscopica prezenta.
- Infecție activa BK (tuberculoza activa, diagnosticata)

III. Tratament

Forma prezentare: pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

Doza si 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 rezectța transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).

Durata tratamentului:
Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de șase săptămâni consecutive și urmată de un tratament de întreținere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariției tumorii respective, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat.

IV. Contraindicații:

- hipersesibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți cu tuberculoză activă sau tratament cu tuberculostatice

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Administrarea intravezicală a produsului nu trebuie efectuată la pacienți:

- cu tulburări ale sistemului imunitar înnascute sau dobandite
- tratați cu imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi, citostatice sau radioterapie)
- în timpul sarcinii, alăptarii sau în caz de suspiciune de sarcină
- în caz de infecție a tractului urinar, până la obținerea rezultatelor negative ale unei uroculturi
- în caz de sângerări vezicale semnificative
- în cazul pacienților cu
- mai devreme de 2-3 saptamani dupa RUT
- pacienți cu perforații de vezică urinară
- în asociere cu tratament concomitent cu citostatice și tratament cu steroizi administrați sistemic.

Corticoterapia topică nu reprezintă o contraindicație

În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaților acidului acetilsalicilic (aspirina) și unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.

Se recomandă abstinența sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului și utilizarea prezervativelor timp de cel puțin 1 săptămână după administrare.

Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.

După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:

Înainte de începerea tratamentului, testul intradermic al tuberculinei (testul de sensibilitate la tuberculină, testul PPD) trebuie administrat pacientului, pentru a evalua gradul de reactivitate imuna a pacientului. Când 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:

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.”

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia;
b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia întâi
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. Cancer mamar

I. Indicaţii:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)

- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conţinând taxani şi/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

C. Cancer bronho-pulmonar

I. Indicaţii

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

D. Cancer renal

I. Indicaţii

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, o dată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicaţii

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi paclitaxel ca tratament de **primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate
b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi gemcitabină sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, la **prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai factorului de creştere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.
c. **Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în **neoplasmul ovarian epitelial**, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice şi care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alţi inhibitori ai FCEV sau cu terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere, indiferent de indicaţie, prin codul 130 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

a. Pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
b. Status de performanţă ECOG 0-2
c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definiţiilor expuse mai sus
d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline
b. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab
d. Sarcină/alăptare
e. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
h. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
j. Alte afecţiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1 - 5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creşterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).
b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei
c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicaţia de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) **temporară**
- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

I. Indicaţii
- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

II. Criterii de includere
a. **Bevacizumab** administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**.
b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
c. Status de performanţă ECOG 0 - 2
d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat
e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:
a. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab
c. Sarcină/alăptare
d. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
g. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
i. Alte afecţiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie
a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină:
b. Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.
c. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

a. monitorizarea clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei
c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- perforaţie gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 374 cod (L04AA03): DCI IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE

I. Indicaţia terapeutică

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienţii 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

Pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi 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 la substanţa activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- hipersensibilitate la orice alt preparat gamaglobulinic de cal.

IV. Tratament

Numai medicii cu experienţă în tratamentul imunosupresor trebuie să utilizeze Imunoglobulina anti-limfocite. Trebuie administrat în unităţi dotate din punctul de vedere al echipamentelor şi personalului, cu resurse medicale adecvate de laborator şi auxiliare pentru pacienţii internaţi.

1. Doze:

Recomandările privind dozele sunt în funcţie 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 şi zi timp de 10 zile sau
- 20 mg/kg gc şi zi timp de 8 zile sau
- 40 mg/kg gc şi zi timp de 4 zile.

Imunoglobulina anti-limfocite este destinat pentru administrare intravenoasă şi trebuie administrat, de preferinţă, printr-o venă centrală cu debit mare. Pentru modalitatea de administrare a tratamentului a se consulta RCP produs.

2. Monitorizare:

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru evenimente adverse în timpul tratamentului şi după tratament. Tratamentul evenimentelor adverse trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Recomandările privind monitorizarea şi abordarea terapeutică a evenimentelor adverse:

Eveniment advers	Recomandările privind monitorizarea şi abordarea terapeutică
Anafilaxie, inclusiv afect respiratorie	Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacier este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începe tratamentului. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în ceea ce priveşte anafilaxia, inclu afectarea respiratorie, iar tratamentul trebuie oprit în caz de apariţie a anafilaxiei.
Sindromul de eliberare citokinelor (SEC)	Dacă apare SEC, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Există un posibil risc sindrom de eliberare de citokine, care poate fi letal.
Trombocitopenie neutropenie	Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe şi fără remisii, trebuie avută vedere întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală şi hepatică
Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienţei renale sau hepatice asupra farmacocineticii Imunoglogulinei anti-limfocite.

Copii şi adolescenţi
Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că eficacitatea la copiii şi adolescenţii cu anemie aplastică este similară cu cea la adulţi, în condiţiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulţi, pe durate de tratament similare.
Totuşi, pe baza datelor dintr-un program de tratament de ultimă instanţă, obţinerea răspunsului hematologic ar putea să aibă mai puţin succes la copiii cu vârsta între 2 şi 11 ani din subgrupul de copii şi adolescenţi cu anemie aplastică foarte severă, comparativ cu copiii mai mari sau cu pacienţii adulţi cu anemie aplastică foarte severă.

Pacienţi vârstnici (≥65 de ani)
Experienţa clinică la pacienţii vârstnici nu a identificat diferenţe între răspunsurile la pacienţii vârstnici şi cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienţii 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, convenţională utilizează în prealabil testarea epicutanată cu Imunoglogulina anti-limfocite nediluat. Dacă pacientul nu prezintă o papulă eritematoasă în decurs de zece minute după înţepare, se continuă cu testarea intradermică cu Imunoglogulina anti-limfocite 0,02 ml diluată cu soluţie salină (1:1000 v/v), cu o injecţie separată de control cu soluţie salină, cu volum similar. Se evaluează rezultatul după 10 minute.
O papulă eritematoasă la locul injecţiei cu Imunoglogulina anti-limfocite cu diametrul de 3 milimetri sau mai mare, comparativ cu locul injecţiei de control cu soluţie salină (sau un rezultat pozitiv la testul prin înţepătură) sugerează sensibilitate clinică şi o posibilitate crescută de reacţie alergică sistemică.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune
Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Când doza de corticosteroizi şi alte imunosupresoare este redusă treptat, este posibil să apară unele reacţii, mascate anterior. În aceste condiţii, pacienţii trebuie observaţi cu deosebită atenţie pe durata tratamentului și după încetarea acestuia.

3. Premedicaţie

Se recomandă administrarea unei premedicaţii cu corticosteroizi şi 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 abţine de la tratamentul cu Imunoglobulina anit-limfocite, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi 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 şi fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

*Trasabilita*te
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie in foaia de observatie a pacientului.

Infecţie
Din cauza naturii bolii şi a efectelor imunosupresoare, infecţiile oportuniste (bacteriene şi fungice) sunt foarte frecvente. S-a raportat, de asemenea, septicemie. Riscul de infecţii 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 atenţie pentru a depista semnele de infecţie şi tratamentul trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Reacţii mediate imun
În cazuri rare, s-au raportat reacţii imunomediate grave. S-au raportat semne clinice asociate cu anafilaxia, alte reacţii asociate perfuziei, boala serului şi simptome asociate, cum sunt erupţie cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane şi durere. O reacţie sistemică cum este erupţia cutanată generalizată, tahicardia, dispneea, hipotensiunea arterială sau anafilaxia exclude orice administrare suplimentară de Imunoglobulina anit-limfocite.
Se recomandă administrarea de corticosteroizi şi antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anit-limfocite. Antipireticele pot fi, de asemenea, administrate pentru a creşte tolerabilitatea la perfuzia de Imunoglobulina anit-limfocite.

Trombocitopenie și neutropenie
Tratamentul poate exacerba trombocitopenia şi neutropenia.

Teste ale funcţiei renale şi hepatice
La pacienţii cu anemie aplastică şi alte tulburări hematologice cărora li s-a administrat Imunoglobulina anti-limfocite, s-au observat rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice şi funcţiei 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 informaţiile privind prescrierea respectivului vaccin pentru a stabili intervalul potrivit pentru vaccinare, în legătură cu tratamentul imunosupresor.

Agenţi transmisibili
La administrarea unor medicamente preparate din sânge de cal şi uman, posibilitatea transmiterii de agenţi infecţioşi nu poate fi complet exclusă. Această atenționare se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau emergente şi altor patogeni.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane trebuie iniţiat şi monitorizat de către medici cu specialitatea Hematologie, Onco-hematologie pediatrică."

DCI SIROLIMUS

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

I. Indicații

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcţie pulmonară în declin.

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin
  - examen CT

    Sau
  - Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezența celulelor epitelioide)

    Sau
  - Valori serice ale VEGF-D (factor de creștere a endoteliului vascular D) ≥ 0.8 ng/ml
- Vârsta peste 18 ani
- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) ≤ 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 intercurente la momentul inițierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză, malabsorbţie a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie a glucozei/galactozei
- Pacienţii cu hiperlipidemie deja instalată.

In situatiile enumerate este necesara o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniţia o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus

IV. Tratament

1. **Doza** iniţială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecinţă zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în acelaşi mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

2. Precautii de administrare

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Sirolimus la copii şi la adolescenţii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experienţa existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii şi adolescenţi.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal şi în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedicamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subţire. De aceea, absorbţia şi eliminarea ulterioară ar putea fi influenţată de substanţe care afectează aceste proteine.

Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimusşi 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**), anumiţi **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir**), **antagoniști ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină şi danazol**.

Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimusşi reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii **CYP3A4** includ anumite **antibiotice** (**rifampicina, rifabutina**), **sunătoarea (Hypericum perforatum), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină.**

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate creşte riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Insuficienţă hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienţii cu insuficienţă hepatică. În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreţinere. Se

recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienţii cu insuficienţă hepatica. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentraţiei stabile datorată unui timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentraţii stabile la 3 determinări consecutive ale concentraţiilor minime de sirolimus.

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepţie în cursul tratamentului, precum şi timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilităţii apariţiei de reacţii adverse la sugari alăptaţi la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au aratata ca in urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreţia de radioactivitate în laptele.

Fertilitatea

La unii pacienţi cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene şi tulburări menstruale (inclusiv amenoree şi menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene şi tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimius.

Este necesara precautie in cazul in care pacientul primeste oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecţiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul şi diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul şi fenitoina − medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson şi în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecţia cu HIV şi hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir)
- Sunătoarea (Hypericum perforatum).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentraţiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menţine concentraţiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienţilor ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relaţii de proporţionalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentraţiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreţinere de Sirolimus este ajustată, pacienţii trebuie să continue cu noua doză de întreţinere timp de cel puţin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentraţiei. Odată ce este obţinută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puţin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienţii cu funcţie hepatică afectată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreţinere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece aceşti pacienţi prezintă un timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentraţii stabile.

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la >10% dintre pacienţi) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecţia de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipaţia, greaţa, cefaleea, scaderea in greutate, creşterea creatininemiei şi creşterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creştere a nivelurilor colesterolului şi 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 durata 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. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM

Introducere

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice.

HPN este cauzata 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, si au rol in legarea complementului.

Prima descriere îa bolii dateaza din anul 1882 si a fost redescoperita de Marchiafavain in anul 1911.

HPN poate sa se declanseze la orice varsta, dar de obicei debuteaza in special la adultii tineri, in jurul varstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei intarziat cel putin 1 an, chiar 10 ani in unele cazuri, datorita polimorfismului bolii. Prevalența acesteia este de aproximativ 1 / 500.000.

Aproximativ 35% dintre pacientii cu HPN decedeaza in 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. Datorita hemolizei intravasculare cronice, se caracterizeaza prin **hemoglobinurie** care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context in care pacienții pot prezenta si 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 si afectarii 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 si infectii. Aplazia medulara poate apare in 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 evidentierea deficitului pe cel putin doua linii hematopoietice dintre următoarele: eritrocitară, 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 vena renala.

Eculizumab
Eculizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină înclusă 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 recomandarilor din raportul HTA)

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și aprobat pentru pacienții cu istoric de transfuzii.

Nu se indica tratamentul cu eculizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament in 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 ≥ 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 si granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).

- Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicatii :

- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ si/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 consimţământul 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 ≥18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;

- Perioada de întreținere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculiumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile

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

Vârstnici
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.

Daca tratamentul cu Eculizumab este considerat necesar in timpul sarcinii, dupa analiza individuala a raportului beneficiu/risc efectuata de medicul curant, se recomanda monitorizare atenta materna si fetala.

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 reacţii 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 complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, impreuna cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterala 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.

Atentionari legate de intreruperea 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

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Hemoglobinurie paroxistica nocturna(HPN). Documentul ofera informatii despre Eculizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpii umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii 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. Datorita hemolizei intravasculare cronice, se caracterizeaza prin hemoglobinurie care este evidențiată prin

producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context in care pacienții pot prezenta si 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 si afectarii pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Eculizumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum HPN este o boala cronica, Eculizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Eculizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui.

Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece poat fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Eculizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa Isi faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti acest vaccin cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome:

- Durei de cap cu greata si varsaturi
- Dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita
- Febra
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti sutiatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria Neisseria meningitidis
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentatnt al sitemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului cu HPN**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul HPN**

Cum se administreaza Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasa, sub forma de perfuzie intravenoasa care** dureaza intre **25 si 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Veti observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Faza initiala:

In fiecare saptamana din primele patru saptamani, medicul va administra o perfuzie intravenoasa cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie contine o doza de 600mg (2 flacoane a 30ml) si va dura 25-45 minute (pana la 90 min).

Faza de mentinere:

In saptamana a cincea, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa de Eculizumab diluat, 900mg (3 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (pana la 90 min).

Dupa a cincea saptamana, medicul d-voastra va administra 900mg (3 flacoane a 30 ml), la fiecare 2 saptamani, ca tratament de lunga durata. Terapia poate fi individualizata si intervalul intre administrari poate creste.

Cat timp trebuie sa iau Eculizumab?

Deoarece HPN este o **boala cronica** Eculizumab este prevazut ca un **tratament de durata.**

Pacientii care au inceput tratamentul cu Eculizumab trebuie sa continue sa primeasca aceata terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Eculizumab

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie intrerupeti tratamentul cu Eculizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab,inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Aceastea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),

- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.

- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestre a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)

- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman, însă nu poate fi exclusă posibilitatea ca Eculizumab să treacă in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice-desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

Eculizumab este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si scaderea numarului de celule

albe din sange (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ……....., in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia ……., in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Eculizumabum) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Eculizumab.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient ……..…… Data ……

Semnatură pacient ……..……

Nume și prenume medic …..……..……. Data ….……

Semnatură medic …..……..……

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. . 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM

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, 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 (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. AtypicalHemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009
Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul 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, eculizumab-ul are un clearance de 14.6 mL/h, ce corespunde unui timp de înjumătățire de aproximativ 12 zile. La pacienți care efectuează plasmafereză, clearence-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 infecţioase (sindrom hemolitic uremic secundar infectiei cu Escherichia coli (E.coli) entero-patogen (SHU-STEC)
- Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.

- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**). **Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie sa fie condiţionată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
  - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 şi C4)
  - Teste funcţionale (CH50 şi AP50)
  - Cuantificarea produşilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
  - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
  - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutaţii vor fi identificate la 60-70% dintre pacienţi).

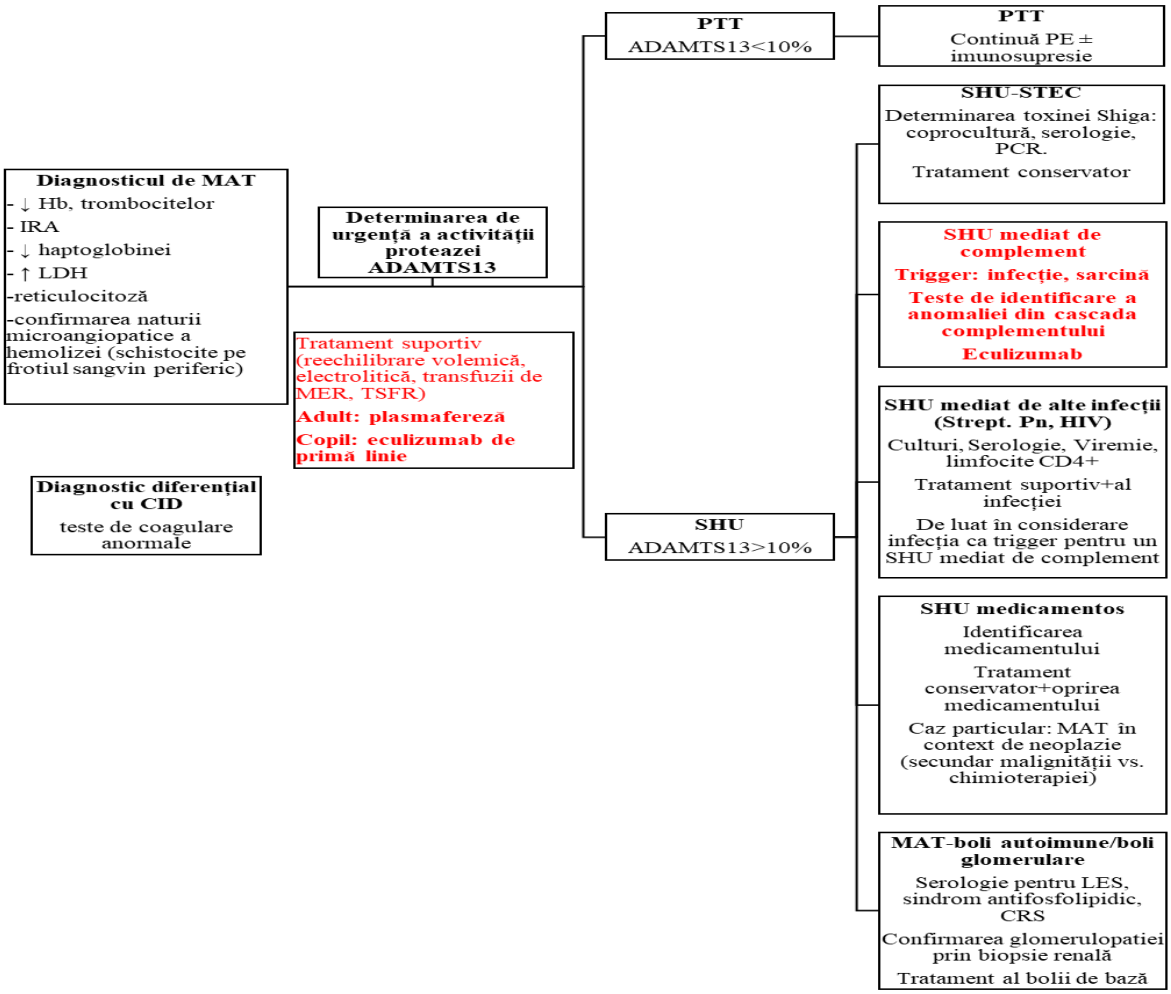


Figura 1. Algoritmul de diagnostic şi management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al* şi *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituţie a funcţiei renale; PTT, purpura trombotică

trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul 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
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerolkinaza

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathwaydisorders. Kidney Int. 2016
Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H relatedproteins.

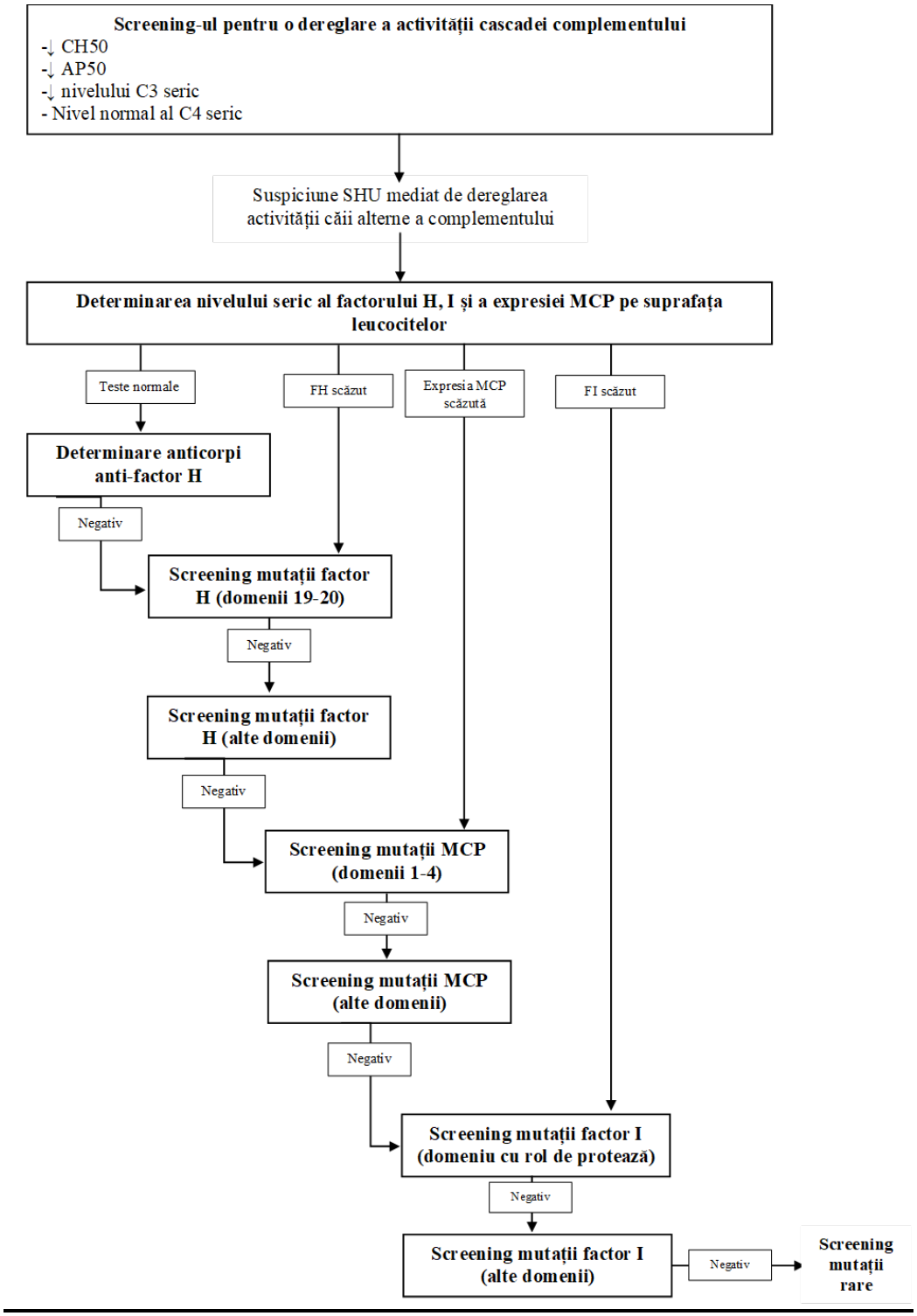


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări 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/contraindicatii :

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotica secundara (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 eritrocitară, terapie de supleere 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 iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului sau apartinatorilor legali/parintelui (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 durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.

- Regim de menținere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ±2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25-45 min.
- Durată: pe toată durata 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.

Pacientii care primesc terapii cu plasma (plasmafereza sau tranfuzie 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 (in 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 patogenice (Factor H, MCP), iar reintroducerea rapidă a tratamentului cu eculizumab (<48 ore) a determinat remiterea completă a MAT, fără a determina sechele pe termen lung. Aceste 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 (nivel țintă 50-100 g/mL)	Oprirea tratamentului	
3.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	Oprirea tratamentului
4.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	
5.	Terapie standard	Eculizumab (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%) (**Tabel 1 și 2, Figura 2**)	• Profilaxia cu eculizumab este indicată

• Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip "*gain-of-function*"	• Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H	• Profilaxia cu eculizumab este indicată
Risc scăzut • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare	• Fără profilaxie

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Măsuri adjuvante

- Profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu eculizumab prin vaccinare pentru tulpinile A,B,C, W, Y:

a) Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab (Vaccin pentru tulpinile A, ,C, W, Y + vaccin pentru tulpina B(mai frecventa in Europa)
b) Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea 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

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
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului

	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schistocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	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
Monitorizarea eficacității terapiei cu eculizumab	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 disponibiltatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schistocite)	Inițial, lunar

VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Co-morbidităţi ameninţătoare de viaţă, 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 specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie , terapie intensivă, hematologie și onco-hematologie pediatrică.

ANEXA nr. 1

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) si parintilor ai caror copii au SHUa. Documentul ofera informatii despre Eculizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic si hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complmentului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpii umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

SHUa este o boala in care o parte specifica a sistemului imun, numita sistemul complementului, este hiperactiva, de obicei datorata unui defect genetic in reglarea normala a sistemului complementului. Sistemul complementului este intotdeauna activ si atunci cand este hiperactiv poate distruge tesuturile si organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sange si prin formarea de trombi care pot impiedica circulatia sangelui spre tesuturi si organe. Acest proces poarta denumirea medicala de Microangiopatie Trombotica (MAT). MAT in SHUa poate cauza distrugeri in multe organe, incluzand rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.

Eculizumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum SHUa este o boala cronica, Eculizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Eculizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui.

Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece poat fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau poat fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai ios).

Ca o masura de siguranta :

Inainte de a incepe tratamentul cu Eculizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa Isi faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti acest vaccin cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Copii si adolescentii cu varsta mai mica de 18 ani, vor fi vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, conform programului national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a incepe terapia cu Eculizumab si vor urma recomandarile nationale de vaccinare pentru fiecare grupa de varsta. Daca vaccinarea nu este posibila datorita urgentei necesitatii initierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotica profilactiva va fi administrata

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medical dumneavoastra currant, daca aveti una din urmatoarele simptome:

- Durei de cap cu greata si varsaturi
- Dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita
- Febra
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa
- Sensibilitate la lumina

!

Pentru parintii/reprezentantii legali ai nou-nascutilor si copiilor mici, este necesara o atentie crescuta, deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febra si intepenirea cefei (redoare de ceafa), pot fi greu de detectat la acestia, asadar trebuie sa fiti atenti si la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, voma, scaderea apetitului alimentar.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti sutiatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria Neisseria meningitidis
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Daca dumneavoastra sau copilul dumneavoastra este tratat cu terapia de blocare a a complementului, intelegerea faptului ca trebuie vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, in conformitate cu programul national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a initia tratamentul cu Eculizumab
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococica si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentatnt al sitemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului/parintele pacientului cu SHUa**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul SHUa**

Cum se administreaza Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasa** (introducerea unei solutii iin vena). Injectarea dureaza intre **25 si 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Veti observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Pentru adulti :

Faza initiala:

In fiecare saptamana din primele patru saptamani, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie contine o doza de 900mg (3 flacoane a 30ml) si va dura25-45 minute (pana la 90 min)

Faza de mentinere:

In saptamana a cincea, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa de Eculizumab diluat, 1200mg (4 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (pana la 90 min).

Dozele pentru copii sunt dupa cum urmeaza (in functie de greutate) :

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.

Peste greutatea de 40 kg, se foloseste doza recomandata adultilor

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Eculizumab?

Deoarece SHUa este o **boala cronica** Eculizumab este prevazut ca un **tratament de durata.**

Pacientii care au inceput tratamentul cu Eculizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor SHUa, dupa oprirea tratamentului cu Eculizumab

Unii pacienti care au intrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor SHUa. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Eculizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab,inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Aceastea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),

- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.

- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestre a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)

- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab ?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medicul. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Eculizumab poate trece in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste.

Copii si adolescentii

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele cu varsta mai mica de 18 ani care sunt tratate cu Eculizumab.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice-desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

ECULIZUMAB este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si scaderea numarului de celule albe din sange (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul…….....pacient / apartinator legal/ parinte copil …….....,
internat in sectia ……....., in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Eculizumab) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusive efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice, pneumococice si cu Haemophilus inluenzae si sunt de accord cu procurarea si efectuarea acestora in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient ……..…….… Data …….....…

Semnatură pacient/apartinator/parinte ……..…….

Nume și prenume medic …..……..……. Data

…….....……

Semnatură medic …..……..…….....

”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 anti-fosfolipidici 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 hormonali* (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 înnăscută 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 pluri-viscerale.

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
Constituțional		**Anticorpi antifosfolipidici**	
Febră	2	Anticorpi anti-cardiolipină SAU	
		Anticorpi anti-β2 glicoproteină I SAU	
		Anticoagulant lupic	2
Hematologic		***Complement***	
Leucopenie	3	C3 sau C4 scăzut	3
Trombocitopenie	4	C3 și C4 scăzut	4
Anemie hemolitică	4		
Neuro-psihiatric		***Anticorpi specifici LES***	
Delir	2	Anticorpi anti-ADNdc SAU	6
Psihoză	3	Anticorpi anti-Smith	
Crize epileptice	5		
Muco-cutanat			
Alopecia necicatrizantă	2		
Ulcere orale	2		
Lupus cutanat subacut SAU discoid	4		
Lupus cutanat acut	6		
Seroase			
Efuziune pleurală sau pericardică	5		
Pericardită acută	6		
Musculo-scheletal			
Afectare articulară	6		
Renal			
Proteinurie >0.5 g/24h	4		
Biopsie renală clasă II sau nefrită lupică V	8		
Biopsie renală clasă III sau nefrită lupică IV	10		
Scor total:			

↓

Clasificarea LES se realizează cu un scor de ≥ 10, dacă criteriul 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° Celsius
Leucopenie	<4 000/mm³
Trombocitopenie	<100 000/mm³
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. Lupus eritematos discoid observat de un medic*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului. Modificările sunt prezente la biopsie. Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. 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. 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) artralgii în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute.
Proteinurie >0,5g/ 24h	Proteinurie >0,5g/ 24h sau raport proteine/creatinină în urină.
Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hipercelularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie

	electronică, dar nu prin microscopie optică. Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica 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. 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 pacienîi; 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, tetracicline, 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 in tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală și anti-hepatită 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 ≤ 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 ≤ 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.
- **imunomodulatoarele**:
  - **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 pacientii pediatrici cu LES doza nu va depăși 5mg/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 cortico-rezistente.
  - **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depasi dozele recomandate la adulti). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH („National Institute of Health"), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m^2 suprafață corporală, in cazurile de LES pediatric se incepe cu 500 mg/m^2 suprafață corporală, cu posibila crestere functie de toleranta), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). 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 asociere 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); genito-urinare (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, 10mg/kg sau 600 mg/m^2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/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 in cazurile de LES pediatric 10-15mg/m^2/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **leflunomida** (utilizata 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 ca 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 receptorii de pe suprafața limfocitului B, cu alterarea funcției și supraviețuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii in varsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

- **Anifrolumab (DCI: Anifrolumabum**) este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 îndreptat împotriva subunității 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), ce determină inhibarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I și, de asemena, internalizarea IFNAR1. Anifrolumab reglează dezechilibrul dintre imunitatea adaptivă și cea înnăscută prezentă în LES prin blocarea diferențierii plasmocitelor și normalizarea subseturile 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 in Lupus National Assessement - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index" - Tabel 3). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul 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 in Lupus National Assessement 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 Assessement"), 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 marcajul 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 ilogică, comportament bizar, catatonic 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 conștiență 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 cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee.	8
cerebrovascular	accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza 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^3	1
leucopenie	< 3000/mm^3 în absența unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală ușor sau moderat (cel puțin 1 dintre domeniile de mai jos)	**Puseu de boală sever** (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: – lupus cutanat (lupus discoid, fotosensibilitate/ rash, lupus profund (paniculită lupică), vasculită cutanată, lupus bulos); – ulcere nazo-faringiene; – pleurezie; – pericardită; – artrită; – febră în cadrul bolii.	apariție nouă sau agravare: – neuro-lupus; – vasculită; – nefrită; – miozită; – trombocite < 60000/mm^3; – anemia hemolitică (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL în decursul a 2 săptămâni; 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 crestere a dozei de glucocorticoizi > 0,5 mg/kg corp/zi, echivalent prednison
adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	Adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, micofenolat mofetil sau metotrexat) sau spitalizare pentru LES
creșterea PGA cu ≥ 1, dar cu scor final ≤ 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 si 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 ≥ 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 ajusteaza corespunzator):

- 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;
- ciclofosfamidă 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 g/24 de ore și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m^2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

- LES cu afectare neurologică severă curentă.
- LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
- 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 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 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 precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- pierderea calității de asigurat.
- pentru cazurile de LES pediatric se utilizeaza doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienti.

B. **Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

- LES cu afectare renală severă curentă: raport proteine urinare/creatinină urinară > 2 mg/mg și/sau rata filtrării glomerulare ≤ 30 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 iniţiat şi supravegheat de către un medic calificat cu experienţă în diagnosticarea şi 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 şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
- Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al 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 reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

B. **Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

- Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratarea LES.
- Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie 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 reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

II.3.6. **Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab**

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli 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 asiguraţii, 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 parintele 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 parintelui 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 catre parinte 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 poziţiei nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. HPN este cauzata 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, si au rol in legarea complementului.

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ (t -MAB), ce conține o regiune de complementaritate murină înclusă 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 indicatie de tratament sunt definiti 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 hemolitica semnificativă cu sau fara 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 ≥ 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 si granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite) cu recomandarea de gate conform ghidurilor.

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicatii :

- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ si/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 iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Doze si 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 µm 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, administrata 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 ≥ 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 ± 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**
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de 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**	**Timpul 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 recenta (mg)**	**Doza suplimentara (mg) in urma fiecarei interventii SP sau PF**	**Doza suplimentara (mg) in urma completarii unui ciclu de Ig i.v.**
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 ore după fiecare 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)a	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreținere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

[a] Greutatea corporală la momentul tratamentului
[b] Numai pentru 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 eculizumab, 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
Înaintea începerii 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 ± 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.

Inainte de initierea tratamentului necesita screening viral pt VHB, VHC, HIV

Inainte de fiecare administrare a tratamentului este necesara evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serica, Test Coombs direct si indirect, functia hepatica, functia renala , bilirubina Totala si bilirubina indirecta.

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 complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, impreuna cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterala 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.

Atentionari legate de intreruperea 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 Ravulizuamb, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie si pediatrie.”

Anexa nr. 1

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (RAVULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Hemoglobinurie paroxistica nocturna(HPN). Documentul ofera informatii despre Ravulizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE RAVULIZUMAB?

Ravulizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpii umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii 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. Datorita hemolizei intravasculare cronice, se caracterizeaza prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context in care pacienții pot prezenta si 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 si afectarii pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Ravuliziumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Ravulizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum HPN este o boala cronica, Ravulizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Ravulizuamb?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Ravulizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui. Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece poat fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Ravulizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa își faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinarea anti-meningoocica cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome: durei de cap cu greata si varsaturi, dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita, febra, eruptie, confuzie, dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti sutiatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Ravulizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

a. Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria Neisseria meningitidis
b. Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
c. Continuarea si intreruperea tratamentului cu Ravulizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Ravulizumab?

Ravulizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

a. Cardul de siguranta al pacientului: este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Ravulizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentatnt al sitemului medical.
b. Brosura de informare a pacientului cu HPN
c. Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in Registrul HPN

Cum se administreaza Ravulizumab ?

Ravulizumab este administrat prin injectare intravenoasa, sub forma de perfuzie intravenoasa care dureaza intre 10 si 75 minute. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Ravulizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Veti observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Ravulizumab folosite?

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Ravulizuamb?

Deoarece HPN este o boala cronica Ravulizumab este prevazut ca un tratament de durata.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Ravulizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Ravulizuamb poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Ravulizuamb.

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Ravulizuamb au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Ravulizuamb fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

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 ≥ 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 ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Ravulizuamb, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Aceastea pot fi:
- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestre a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Ravulizumab?

Riscurile infectioase
Datorita modului in care Ravulizuamab actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica
Reactii alergice
Ravulizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Ravulizumab, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.
Alte medicatii
Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.
Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)
Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.
Sarcina
Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Ravulizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Ravulizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și până la 8 luni după tratament
Alaptarea
Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman, înastfel ca nu poate fi exclusă posibilitatea ca ravulizumab să treacă in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste si 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 varstnice
Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice-desi experienta administrarii de ravulizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse
Ravulizumab este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si infectii la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.
Subsemnatul ……....., in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia ……., in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Ravulizumab) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Ravulizumab.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient ……..…… ..... Data ……
Semnatură pacient ……..……

Nume și prenume medic …..……..……. ..... Data ….……
Semnatură medic …..……..……”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 359 cod (L04AA43-SHUa): DCI RAVULIZUMABUM

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[3]. 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[4]. 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[5]

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 (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009
Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul 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) pot obține remisiune clinică spontană și prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală[4]. 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 in 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 ≥ 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%[8]. 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^2. 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 ≥ 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 ml/min/1.73m^2) și 50 de săptămâni (94 ml/min/1.73m^2). Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate, decese sau infecții meningococice[9].

I. Indicația terapeutică

Ravulizumab este indicat în tratamentul pacienților cu diagnostic de SHUa, cu greutate corporală ≥10 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
  - Rinichi: injurie acută a rinichiului, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
  - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară[3] (asocierea nu este obligatorie).
– Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
  - Dozarea activității proteazei ADAMTS13
  - Excluderea cauzelor infecțioase (SHU secundar infecției cu E. Coli entero-patogen: SHU-STEC), medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor.
– Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**).
  - 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).

- 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).

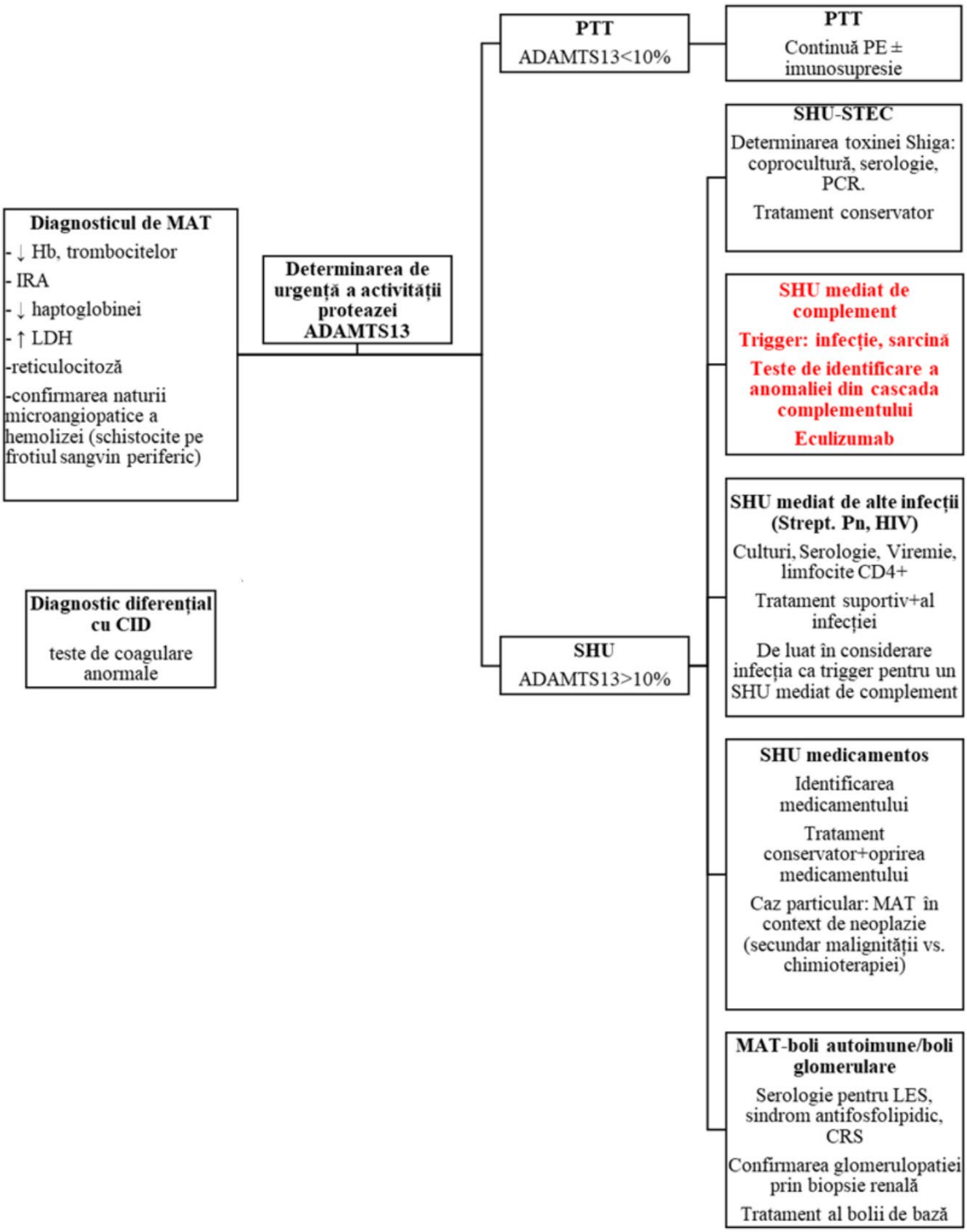


Figura 1. Algoritmul de diagnostic și mangement al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al*[3] și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare 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 supleere 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

Tipul de investigație	
Teste funcționale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	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.

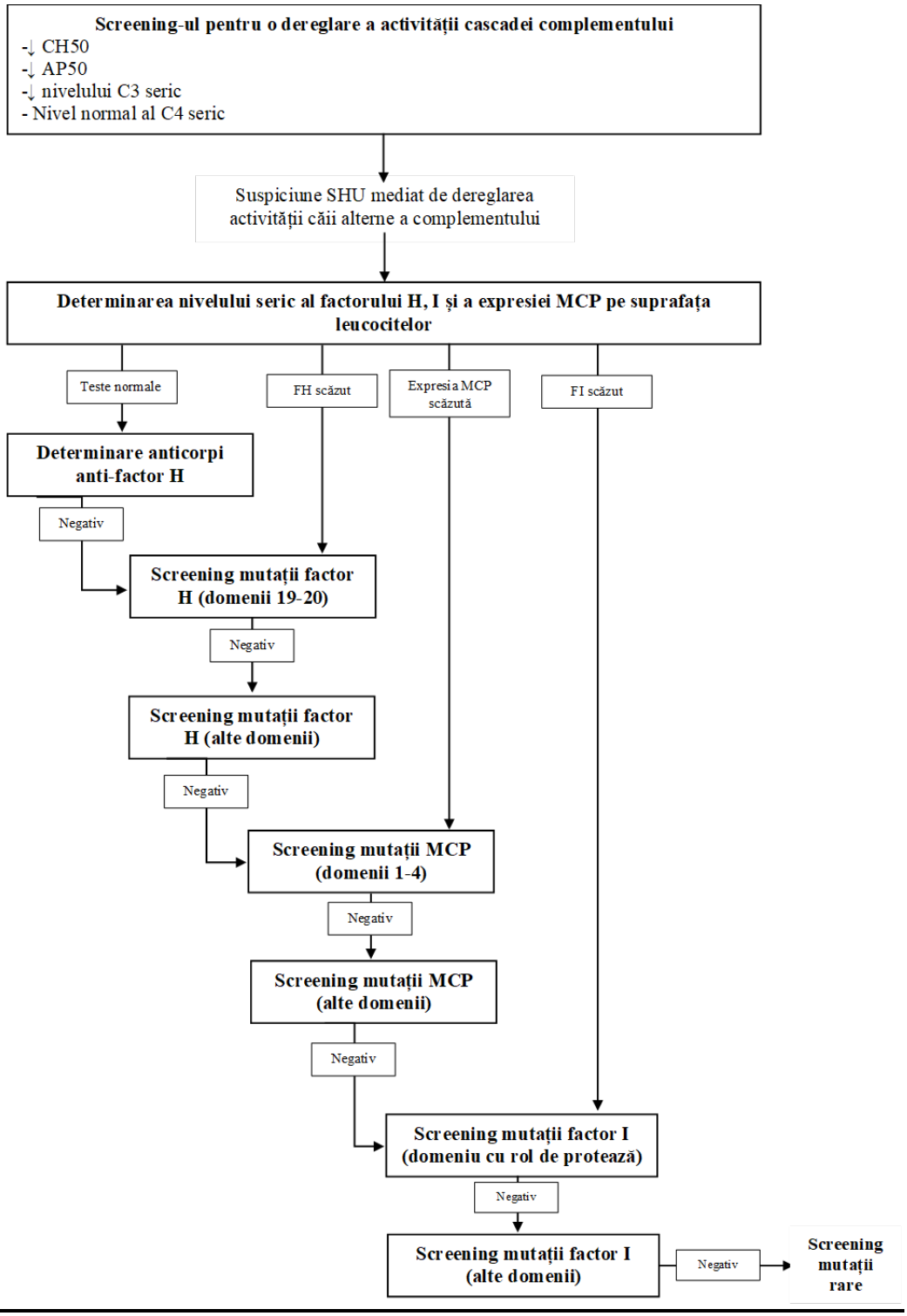


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice 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 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 trombotica secundara (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 $IgG_{2/4K}$ 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, in 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, administrata 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: doza 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 ≥ 10 kg dar < 20kg 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 ± 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 ≥cu 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menținere (mg)*	Interval administrare doze menținere (săptămâni)
≥ 40 până la < 60	2400	3000	8
≥ 60 până la < 100	2700	3300	8
≥ 100	3000	3600	8
*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare, iar ulterior următorele 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 ≥ *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 pană la <40kg	1200	2700	8
*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza încărcare, iar ulterior următorele 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 4h după efectuarea fiecărei ședințe de plasmafereză	În decurs de 4h 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 post-transplant 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**)	• Profilaxia cu ravulizumab este indicată

• Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip "*gain-of-function*"	• Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H	• Profilaxia cu ravulizumab este indicată
Risc scăzut • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare	• Fără profilaxie

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

<u>Vaccinare anti-meningogocică și antibioprofilaxie</u>

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-meningogocică;
- 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 şi 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
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schizocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	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
Monitorizarea eficacității terapiei cu ravulizumab	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 (trombocite, hemoglobină, LDH, 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 complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase);
- Comorbidități amenințătoare de viaţă, 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 ≥25% din valoarea inițială sau din valoarea maximă atinsă în timpul tratamentului, creșterea creatininei cu ≥25% din valoarea inițială sau valoarea nadir din timpul tratamentului, creșterea LDH-ului cu ≥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 (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥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	-	Artralgii, mialgii, spasme musculare	-
Tulburări ale sistemului imun	-	-	Hipersensibilitate, anafilaxie
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Vărsături, dureri abdominale, dispepsie	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	-
Infecții	Infecție a tractului respirator superior	-	Infecție meningococică, infecție gonococică

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie și hemato-oncologie pediatrică **din unitatile sanitare prin care se deruleaza programul.”**

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 371 cod (L04AB04-HS): DCI ADALIMUMABUM

Introducere

Hidradenita Supurativă (H.S.) este o afectiune inflamatorie cronica, recurentă, invalidantă care poate debuta cel mai frecvent după pubertate. Se apreciaza prevalenta ca fiind aproximativ 1% cu o prevalență mai mare la femei decât la bărbați conform literaturii de specialitate. H.S. este o boală multifactoriala din care mentionam mecanisme genetice (predispozitia ereditara), factori imunologici dar și tulburări hormonale sau asocieri cu sindrom metabolic. In prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

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 si 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 afectiune severa la un scor mai mare sau egal cu 10.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani):

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 6 luni

și

- DLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel putin 3 luni de la inițierea tratamentului **și**
- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 3 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
    - antibioterapie sistemică
    - retinoizi aromatici sistemici

  sau
  - a devenit intolerant sau are contraindicatii 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 recadere rapidă sau necesită intervenții chirurgicale repetate

și

- managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală

2. Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții adolescenți cu vârste cuprinse între 12-17 ani:

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 3 luni

și

- cDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel putin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**
- îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
    - antibioterapie sistemică
    - retinoizi aromatici sistemici

  sau
  - a devenit intolerant sau are contraindicatii 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 recadere 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 sa aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicatii absolute (se vor exclude) :

- pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese (fără legătură cu H.S.), tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
- pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicatie nu se regaseste in rezumatul caracteristicilor produsului);
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situatii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infectionist)
- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
- orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

- infecţie HIV sau SIDA
- sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
- se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
- orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

III. Diagnosticul pacientului cu H.S.

- diagnosticul pacientului suferind de H.S. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale si personale si a examenului clinic cu stadializare prin clasificarea Hurley
- calita vietii pacientului suferind de H.S. se evalueaza pe baza scorului DLQI
- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na+, 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 carora este în evidența. În cazul afecțiunilor care reprezinta contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu H.S. în tratament cu agent biologic. În functie de particularitatile 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 pana in prezent in H.S. isi propun sa obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor,apariția de noi leziuni sau trecerea lor dintr-o fază inițială într-o fază avansată (inclusiv drenaj) si să reducă simptomatologia subiectiva. 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 sa fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o optiune de tratament foarte puțin utilizată ca monoterapie (poate în formele usoare) dar mai ales ca terapie adjuvantă in 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 atat in spital cat si in 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 sistematica actuala cu utilizarea de agenti biologici induce remisiuni de lunga durata si permite o calitate a vietii normala a pacientilor cu forme moderat sau severe de H.S.

<u>Terapiile biologice disponibile în România</u>

- **Adalimumab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți-peste 18 ani

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul H.S. forma moderată până la severă, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 160 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 80 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni, la 14 zile după doza iniţială. După ziua 29 se poate lua în calcul administrarea de 80 mg la 14 zile sau 40 mg la 7 zile.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul H.S. forma moderată până la severă la adolescenţi cu vârsta începând de la 12 ani.

Pentru 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. Informatii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaratia de consimtamânt la initierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

V. Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizata pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacitații terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esentiale pentru detectarea cat mai rapida a aparitiei unor evenimente medicale care necesita interventia medicului.

Eficacitatea clinica se defineste prin obtinerea unui raspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorul HiSCR.

Ținta 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 obținutăÎntreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea tempora a terapiei biologice (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioada de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguraţiei terapeutice clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru siguranța și atingerea tintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii tintei terapeutice **și** a sigurantei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei 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 - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree , , electroliti (Na^+,K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, AgHBs, Ac anti HVC
Urina	- examen sumar urină
Radiologie	- radiografie cardio-pulmonară
Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

2. Evaluarea sigurantei terapeutice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigaţii:

Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	- examen sumar urină
Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice

Severitatea bolii	- HiSCR cu sau fără IHS4 și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii)
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	- examen sumar de urină
Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice și a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

Severitatea bolii	- HiSCR cu sau fără IHS4 - DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	la fiecare 6 luni

Stare generală	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculic sau - IGRA	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	AgHbs, Ac anti HVC	La fiecare 12 luni
Urina	Examen sumar de urină	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	La fiecare 12 luni
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz	dupa caz

VI. Prescriptori

Tratamentul se inițiaza si se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul National de Hidradenita Supurativă.

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 adulţi

Unitatea sanitară: Data:

Nume pacient: Diagnostic:
Semnatura pacient: Nume si parafa medic:

Adresa: Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:
Data: Scor:
Nume: Vârsta:
Nume parinti: Nume si parafa medic
Adresa: Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa nr. 2
Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completati cu majuscule)
NUME	NUME.....
PRENUME **.....**	PRENUME.....
Semnătura pacient:	Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa nr. 3
Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Subsemnaţii .....,
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

|_| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)
.....

Semnătura şi parafa medicului”

Anexa nr. 4

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

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

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....

.....

Telefon .....

Medic curant dermatolog:

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

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			

Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC H.S.(se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de **H.S.**: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)
(în cazul intervențiilor chirurgicale se vor trece doar nr. și anul acestora)

Medicament/Intervenții chirurgicale	**Doză**	**Data începerii**	**Data opririi**	**Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.)**

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica 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 (topice, intervenții chirurgicale) PENTRU H.S.:

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Stadializare Hurley			
HiSCR			
IHS4			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient si semnate si parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 60 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			

Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
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 aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi

precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, 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 in Registrul National de H.S..si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru siguranță, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea 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-severa, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

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

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
.....
Telefon aparținător legal .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			

Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC H.S. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de H.S. : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

(în cazul intervențiilor chirurgicale se vor trece doar nr. și anul acestora)

Medicament	**Doză**	**Data începerii**	**Data opririi**	**Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.)**

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica 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 (topice, intervenții chirurgicale) PENTRU H.S.:

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Stadializare Hurley			
HiSCR			
IHS4			
Scor cDLQI (se vor anexa formulare semnate de parinte/tutore legal si semnate si parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 60 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			

Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:

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 aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, 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 in Registrul National de H.S. si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare de siguranță, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea 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 ≤ 3
- formă moderată 4-10
- formă severă ≥ 10”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 372 cod (L04AB04-UV): DCI ADALIMUMABUM

Introducere

Substanța activă adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii. Prin legarea de la TNFα, adalimumab scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administaţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administaţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.

I. Indicaţia terapeutică

- Tratamentul uveitei non-infecţioase, intermediare, posterioare şi panuveitei la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere in tratament

- Pacienţi adulţi diagnosticaţi cu uveite non-infecţioase, intermediare, posterioare sau care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

2. Criterii de excludere

- Pacienţi adulţi cu infecţii actuale active, netratate (ex.hepatită B şi C)
- Pacienţi adulţi cu tuberculoză netratată

III. Tratament

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu uveita de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologie 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) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate inția 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 înaintea inițierii 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-infecţioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecţioasă 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 pacienţii cu uveită non-infecţioasă, în timpul utilizării adalimumab, se continua tratamentul cu corticosteroizi si/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 experienţa 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 obţine beneficii clinice.

Reacţii adverse posibile
Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de adalimumab. Lista reacţiilor adverse se poate consulta în RCP-ul produsului.

Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Tuberculoză activă (vezi pct IV Tratament-Screening) sau alte infecţii severe cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste.
- Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA)
- Simptome ale unei infecţii, de exemplu febra, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.(până la vindecare)
- Hepatita tip B netratata (tratamentul cu adalimumab poate reactiva infecţia cu VHB la pacientii purtatori ai acestui virus-vezi pct IV Tratament- Screening)
- Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Sarcina
Pe perioada tratamentului, pacientelor li se vor recomanda utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare prevenirii sarcinii şi continuarea utilizării lor pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu adalimumab.
Pacientele gravide sau care 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 anunţarea 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 influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrare poate să apară senzaţia de vertij şi tulburări de vedere.

Intervenţii chirurgicale sau dentare
În cazul necesităţii unor intervenţii chirurgicale sau dentare, medicul curant va putea stopa temporar tratamentul cu adalimumab.

Boala demielinizantă
În rare cazuri, tratamentul cu adalimumab a coincis cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boala demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boala demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré.
Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul prescriptor va decide dacă va iniţia sau continua tratamentul cuadalimumab. Apariţia unor simptome cum sunt modificari ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului trebuie semnalate medicului curant.
Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu adalimumab, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Vaccinare
Anumite vaccinuri conţin viruşi sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu adalimumab.Trebuie anunţat medicul curant înainte de administrarea oricărui vaccin.

Insuficienţa cardiacă
Dacă pacientul este diagnosticat cu insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu adalimumab, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul curant cardiolog. Este importantă comunicarea medicului prescriptor dacă pacientul suferă de o afecţiune cardiacă gravă.Trebuie anunţat medicul prescriptor în cazul apariţiei de simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dispnee, edem al membrelor inferioare)

Vârsta peste 65 de ani
Pacienţii care au mai mult de 65 ani şi utilizează adalimumab sunt mai susceptibili la infecţii. Este important raportarea la medicul prescriptor a simptomelor de infecţie cum sunt: febra, răni, oboseală sau probleme dentare.

Călătorie/infecţie recidivantă
Trebuie raportat medicului prescriptor dacă pacientul tratat cu adalimumab locuieşte sau călătoreşte în zonele endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
Trebuie declarate medicului prescriptor antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab.

Cancer
Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la adulţii trataţi cu adalimumab.Utilizarea **ADALIMUMABUM** poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer.
In plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienţii care utilizeaza adalimumab.

Sindrom asemănător lupusului
In cazuri rare, tratamentul cu adalimumab poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Dacă apar simptome cum sunt erupţie cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală trebuie raportate medicului prescriptor.

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Monitorizarea tratamentului se face prin examenul acuităţii vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior şi posterior al globului ocular, urmărind prezenţa, regresia sau absenţa semnelor inflamatorii uveale la fiecare 2 săptămâni după administrarea medicamentului.

Criterii de continuare a tratamentului
Continuarea tratamentului se va face atât timp cât persistă fenomenele inflamatorii uveale.

Criterii de întrerupere a tratamentului
Întreruperea tratamentului cu adalimumab se va face în următoarele situaţii:
- Remisia uveitei sau uveită inactivă
  Remisia uveitei se defineşte când după întreruperea tratamentului pe o perioadă de 3 luni nu există semne inflamatorii uveale.
  Uveita inactivă este când pe o perioadă de 3 luni în timpul tratamentului sistemic imunomodulator, incluzând cortico-steroizii şi Adalimumab, nu există semne inflamatorii uveale.
- Când nu există răspuns la tratament (persistenţa fenomenelor inflamatorii uveale).
- Recidiva inflamaţiei este definită ca o inflamaţie activă după o inactivitate de cel puţin 3 luni, fără a include edemul macular cistoid
- Apariţia efectelor adverse subiective (ex, cefalee, dureri musculare, prurit) sau complicaţiilor (infecţioase), malignitate (cancer mamar, renal, melanom), boli demielinizante, leucemie.
- Necomplianţa sau retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

V. Prescriptori
Medici din specialitatea oftalmologie.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)

I. Indicatia terapeutica:
Arterita cu celule gigante (ACG)

II. Criterii de includerea unui pacient in tratament:

1. Criterii de includere:
- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau PCR ≥ limita superioara 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):
    - debut nou de cefalee localizată persistentă
    - simptome constituționale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
    - claudicație de mandibulă și/sau limbă
    - simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuitîții vizuale, diplopie
    - simptome de polimialgie reumatică
    - claudicație de membre
  - Semne (de exemplu):
    - sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
    - sensibilitatea scalpului
    - scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
    - 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 tratata anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a raspuns
- Pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
- Pierderea calităţii de asigurat

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:
Tocilizumab, 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe saptamană.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant si care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26

saptamani de la inițierea terapiei, funcție de evolutța clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică

Tocilizumab 162 mgpoate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuala de tratament dureaza 52 saptamani, dupa care continuarea terapiei se face doar in cazul persistentei activitatii bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mgse poate relua dupa intrerupere, in cazul acutizarii bolii, definita ca:

- recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau
- PCR ≥ limita superioara a valorilor normale.

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg facandu-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acţiune
> 1 până la 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creşteri persistente în acest interval, se reduce frecvenţa de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecţiei la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN. Pentru creşteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se opreşte.
> 5 x faţă de LSN	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule x 10^9/ l)	Acţiune
NAN > 1	Menţinerea dozei
NAN între 0,5 şi 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10^9/l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10^3/µl)	Acţiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10^3/µl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

IV. Contraindicatii/ Precautii:

- Alergie severa sau intoleranta la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 10^9/l.
- Infecţii active, severe: in cazul aparitiei in timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se intrerupe temporar, pana la vindecarea infectiei.
- Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.
- Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN.
- Functia renala trebuie monitorizata cu atentie la pacientii cu insuficienta renala moderata pana la severa
- Sarcina si alaptare
- Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.
- Trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită.
- Toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, este necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea Tocilizumab sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de iniţiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice:

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuiesc 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 descries mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic)
- Evaluarea eficacitatii tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau PCR ≥ limita superioara a valorilor normale.
- In cazul aparitiei unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creşterea dozei de glucocorticoizi administrati in asociere.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

- Reactii adverse severe (vezi mai sus) care impun intreruperea definitiva a terapiei
- Lipsa răspunsului la tratament

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă**.**

Obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM

I. Indicaţia 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 şi articular cronic (CINCA)
  - Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne şi simptome, în afară de urticaria indusă de frig.
- Sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
- Sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)
- Febrei familiale mediteraneane (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 urmari urmatoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, 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 intoleranta la Canakinumab
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
- Pierderea calităţii de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:

Doze:

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 ≥ 4 ani:

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg
- 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și < 15 kg

Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 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:

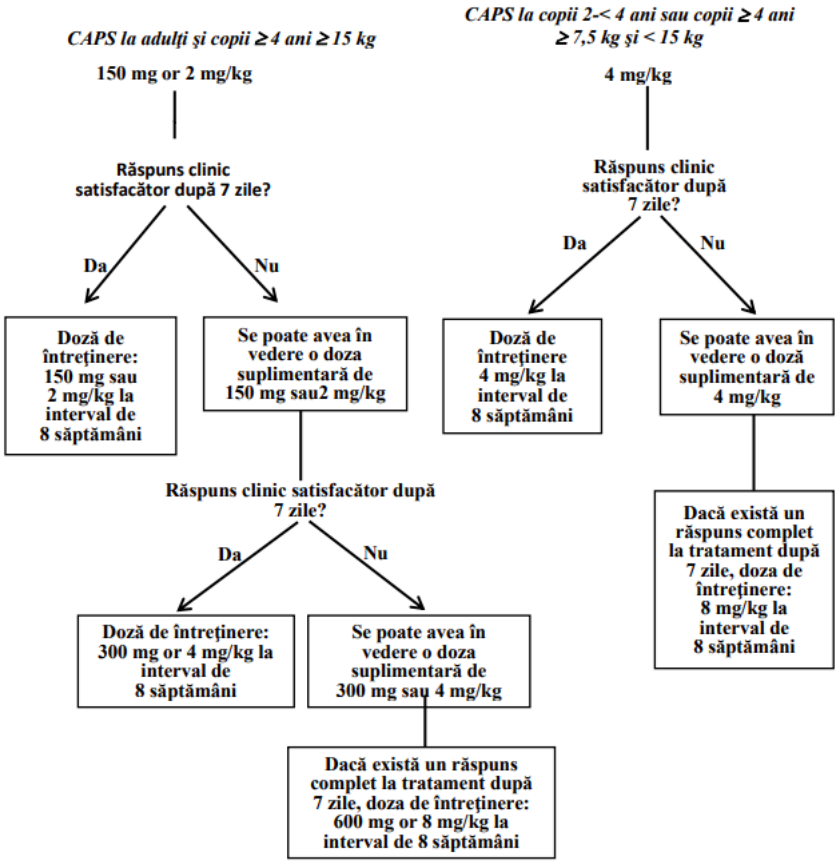
- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și ≤ 40 kg

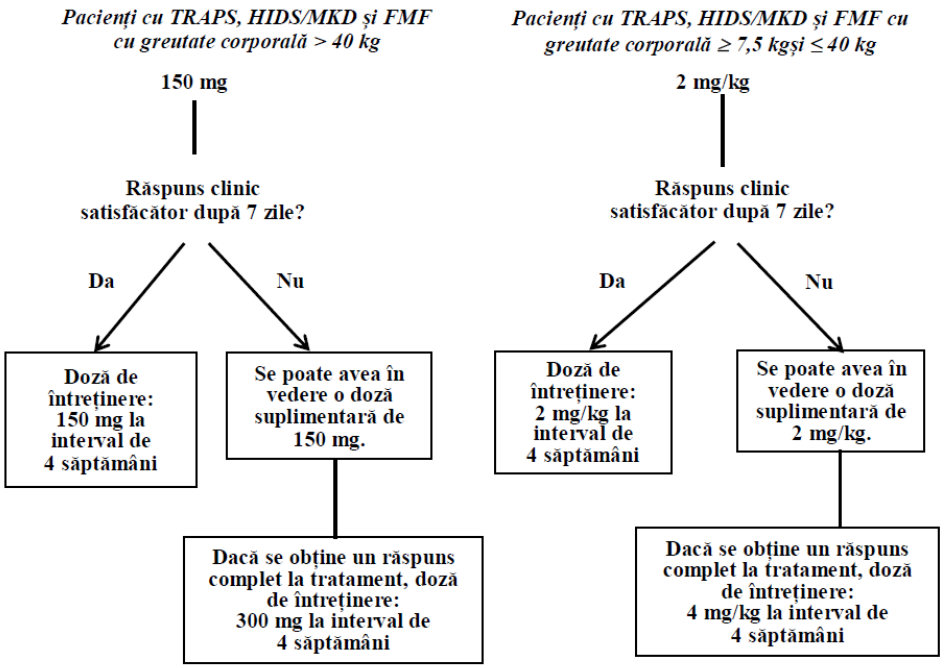
Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.

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 obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

Pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF) canakinumab trebuie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

Mod de administrare: - subcutanată.
Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a 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 predispune la infecții.
Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. In cazul aparitiei unei infectii severe in timpul terapiei cu canakinuma, tratamentul se intrerupe temporar, pana la vindecarea infectiei.

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, creste 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 x 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 infecţiei 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 cadrului grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ≥ grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienţi (frecvente) şi scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienţi, scăderile au fost, în general, tranzitorii şi infecţia asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacţie adversă.
La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete (≥ grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienţi, hemoragia nu a fost identificată ca reacţie adversă. Scăderea uşoară şi trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienţi, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacitatii 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 intreruperea 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.”

DCI SILTUXIMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM

I. Definiţie

Boala Castelmann este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici şi reuneşte un grup heterogen de afecţiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alţii sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani. Se manifestă prin apariţia unei formaţiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al ţesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului. Formaţiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

II. Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu forma multifocală a bolii Castelman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) şi renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpiraţiile nocturne, scăderea ponderală, inapetenţa sunt frecvent raportate de aceşti pacienţi.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigaţiei histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat şi pentru estimarea prognosticului la aceşti pacienţi.

III. Indicaţie terapeutică

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eşecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat şi sub supraveghere medicală corespunzătoare

V. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu boală Castelman multicentrică fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni şi ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	**Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT**	**Criterii pentru readministrarea tratamentului**
Număr absolut de neutrofile	$\geq$ 1,0 x 10^9/l	$\geq$ 1,0 x 10^9/l
Număr de trombocite	$\geq$ 75 x 10^9/l	$\geq$ 50 x 10^9/l
Hemoglobimă[a])	$\leq$ 170 g/l (10,6 mmol/l)	$\leq$ 170 g/L (10,6 mmol/l)

[a]) SYLVANT poate creşte valorile hemoglobinei la pacienţii cu BCM.

Categorii speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferenţe majore corelate cu vârsta în ceea ce priveşte farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranţă. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficientă renală şi/sau hepatică Nu au fost desfăşurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul şi până la 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode de contracepţie.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depăşeşte în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuţilor sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilităţii nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu siltuximab.

VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

VII. Criterii de întrerupere

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecţie severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeaşi doză.
b. Dacă pacientul dezvoltă o **reacţie severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacţie alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine** în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.
c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni **administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori** din cauza toxicităţilor asociate tratamentului.

VIII. Atenţionări şi precauţii

Trasabilitate

În vederea îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială şi numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidenţă primară ale pacientului.

Infecţii grave active concomitente

Orice infecţii, inclusiv infecţiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecţii grave, inclusiv pneumonie şi septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele şi simptomele unei inflamaţii acute inclusiv supresia febrei şi a reactanţilor de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenţie pacienţii care primesc tratament pentru a detecta infecţiile grave.

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.

Parametri lipidici

La pacienţii trataţi cu SILTUXIMAB au fost observate creşteri ale valorilor trigliceridelor şi colesterolului (parametri lipidici). Pacienţii trebuie gestionaţi în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

Reacţii asociate perfuziei şi reacţii de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacţiile uşoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariţia reacţiei, pot fi luate în considerare reiniţierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă şi administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen şi

corticosteroizi. În cazul pacienţilor care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenţii, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au reacţii severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacţiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele şi simptomele reacţiei. Personalul medical adecvat şi medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot creşte riscul de malignitate. Pe baza experienţei limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforaţii gastro-intestinale

Perforaţia gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deşi nu şi în studiile în BCM. A se utiliza cu prudenţă la pacienţii care pot prezenta un risc crescut de perforaţii GI. Pacienţii care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforaţiei GI trebuie evaluaţi imediat.

Insuficienţă hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcţiei hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizaţi pacienţii cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, şi care sunt cunoscuţi cu insuficienţă hepatică, ca şi pacienţii cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

IX. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unităţile sanitare prin care se derulează programul.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM

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.

Criteriile de diagnostic pentru TSNMO la adulți
Criterii de diagnostic pentru TSNMO cu AQP4-IgG 1. Cel puțin 1 caracteristică clinică de bază 2. Test pozitiv pentru AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă 3. Excluderea diagnosticelor alternative
Criterii de diagnostic pentru TSNMO fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut al AQP4-IgG 1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază dezvoltate în urma ≥ 1 recurență clinică și care îndeplinesc următoarele cerințe: a. Cel puțina 1 dintre caracteristicile clinice de bază trebuie să fie: nevrită optică, mielită acută cu mielită transversă longitudinală extensiva (MTLE), sau sindrom de area postrema b. Diseminare în spațiu (≥ 2 caracteristici clinice de bază) 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 ≥ 3 segmente învecinate (MTLE) sau atrofie medulară care afectează ≥ 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 pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG).

II. Criterii pentru includere în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.
- Diagnostic de certitudine de TSNMO.
- Pacienți seropozitivi la anticorpii AQP4-IgG.
- Cel puţin o recădere sau un prim episod în ultimele 12 luni.
- EDSS de la 0 la 6,5 inclusiv.
- Test de sarcină negativ în cazul pacientelor de sex feminin.

2. Criterii de excludere

- Lipsa criteriilor de certitudine pentru diagnosticului de TSNMO.
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunosupresoare, infecţie HIV.
- Infecție activă cu virusul hepatitei B.
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian).

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog).
- Alergie la satralizumab, sau oricare dintre 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 inactive.

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar..

<u>Doze</u>

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 ≥12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg doza este aceeași ca cea de la pacienții adulți.

<u>Dozele de încărcare</u>

Doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 şi a treia doză în săptămâna 4).

<u>Dozele de întreţinere</u>

Doza de întreţinere recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare

patru săptămâni.

Mod de administrare

Satralizumab 120 mg se administrează prin injectare s.c. cu ajutorul unei seringi preumplute (SPU) unidoză. Trebuie administrat întregul conţinut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie, evitându-se administrarea injecţiilor în aluniţe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învineţită, înroşită, îndurată sau prezintă imperfecţiuni. Prima injecţie se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătăţii.

Durata tratamentului

Satralizumab este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.
Monitorizarea si 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 initiat tratamentul.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Omiterea dozei de încărcare:
A doua doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar a treia doză de încărcare şi finală 2 săptămâni mai târziu.
A treia doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreţinere 4 săptămâni mai târziu.

Ultima doză de întreţinere a fost administrată la mai puţin de 8 săptămâni- după luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.
Ultima doză de întreţinere a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și, apoi la intervale de 4 săptămâni
Ultima doză de întreţinere a fost administrate la 12 săptămâni sau după un interval mai lung- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 şi 4, și, apoi la intervale de 4 săptămâni

Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice

În cazul în care creşterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depăşeşte de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei,tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Dacă se înregistrează o creştere a ALT sau ALT de > 5 ori LSVN care nu este asociată cu

nicio creştere a bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat cu o doză de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la intervale de patru săptămâni, în momentul în care valorile ALT şi AST au revenit la normal şi pe baza evaluării riscurilor şi beneficiilor pentru pacient.

Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizaţi şi dacă se observă orice creştere ulterioară a valorilor AST/ALT şi/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creşterea enzimelor hepatice

Ultima doză administrată	Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului
La mai puţin de 12 săptămâni	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată la intervale de 4 săptămâni.
La 12 săptămâni sau după un interval mai lung	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată în săptămânile 0*, 2, 4 și, apoi la intervale de 4 săptămâni.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 10^3/µl și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 10^3/µl.

Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite

Dacă numărul trombocitelor scade sub 75 x 10^3/µl, iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este ≥75 x 10^3/µl.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi

Dozele pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg, sunt similare cucele utilizate la pacienţii adulţi.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţă renală

Siguranța şi eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienţi cu insuficiență renală.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (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 pacienţii trataţi cu satralizumab, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării şi diagnosticării la timp a infecţiilor.

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active până când infecţia este controlată.

Vaccinări

Vaccinurile cu virus viu şi viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranţa clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu şi tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare (minim 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab).

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienţi trataţi cu satralizumab.

Vaccinurile inactive ar trebui administrate cu minim 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab.

Enzime hepatice

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creşteri uşoare şi moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creşterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN.

Valorile ALT şi AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ALT sau AST > 5 ori LSVN.

Numărul de neutrofile

După tratamentul cu satralizumab, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile.

Numărul de neutrofile trebuie monitorizat la 4 și la 8 săptămâni după începutul tratamentului și ulterior, după cum este indicația clinică.

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 10^3/µl și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 10^3/µl.

IV. Monitorizarea tratamentului/ criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea taratmentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar unde s-a initiat tratamentul.

Valorile ALT, AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la interval de 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului şi ulterior, după

cum este indicat clinic.

Evaluarea eficacității terapeutice se face prin:

- examen neurologic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);
- evaluarea scorului EDSS o data la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);
- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinic;
- examen IRM cerebral și cervico-dorsal anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.
La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii moleculei (minim 3 luni de la ultima doză administrară).
- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura de întrerupere a tratamentului trebuie iniţiată imediat.
- În cazul în care creşterea ALT sau AST depăşeştede 5 ori LSVN şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei,tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.
- Eșecul tratamentului- are următoarele semne:
    - Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei;
    - Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
    - Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
    - Reacţii adverse severe.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea neurologie si neurologie pediatrică cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar.
Continuarea tratamentului poate fi facuta si de catre medicii din specialitatea neurologie, neurologie pediatrica sau pediatrie din raza administrativ teritoriala a pacientului, in dozele si pe durata mentionata in scrisoarea medicala.”

DCI TALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienţii cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan şi prednison sau alte combinaţii conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de iniţiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament şi urmărire*[2]) se recomandă iniţierea tratamentului la toţi pacienţii cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie >11,0 mg/dl, creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) şi la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienţii
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt respectate toate condiţiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare
-

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

- Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison
- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Vârsta (ani)	NAN (/µL)		Număr de trombocite (/µL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ŞI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ŞI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

- Precizări legate de administrare:
- Talidomida:
  - doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaşte că administrarea înainte de culcare îmbunătăţeşte tolerabilitatea generală
- Tratament complementar:
  - se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu talidomidă.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru:
- evenimente tromboembolice;
- neuropatie periferică;
- erupţii tranzitorii/reacţii cutanate;
- bradicardie,
- sincopă,
- somnolenţă,
- neutropenie şi trombocitopenie.
- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică şi urinară şi/sau determinarea FLC (lanţuri uşoare libere) serice, a creatininei şi calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni*[1]).
- în prezenţa durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase*[1]).

Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)*[1]):

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi
	Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeza sau
	Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus
	Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesara o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI LENALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicata pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
- Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.
- ***Lenalidomida ca monoterapie, este indicata pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem***
- Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazului în care sunt îndeplinite toate condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
- Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Consideraţii generale, pentru toate indicaţiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcţie de datele clinice şi de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului şi la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
- În cazul apariţiei neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creştere pentru tratarea pacienţilor.
- Dacă au trecut mai puţin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă şi va lua doza următoare a doua zi, la ora obişnuită.

A. ***Tratamentul pacienţilor adulţi 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 pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 109 /l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 109 /l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienţii pot continua tratamentul cu lenalidomidă şi dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranţei.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă[a]	Dexametazonă[a]
Doza iniţială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

[a] Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 25 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului[a]
Revine la valori ≥ 50 x 10^9/l	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

[a] În cazul apariţiei toxicităţii de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puţin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 1 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi

Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

[a] La 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 toxicităţii hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza iniţială) după ameliorarea funcţiei măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puţin 2 cicluri consecutive : NAN ≥1,5 x 10^9/l, cu un număr de trombocite ≥ 100 x 10^9/l la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib 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 x 10^9/l și/sau numărul de trombocite este < 50 x 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 mg/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[a]
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

[a] Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acțiune
Scade la < 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Atunci când NAN	Curs recomandat de acțiune[a]
Scade prima dată la < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 1 x 10^9/l atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la ≥ 0,5 x 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 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

[a] La 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 şi prednison, urmată de întreţinere cu lenalidomidă, la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 10^9/L.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până
la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale

orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienţii care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul acociat din cauza intoleranţei vor fi trataţi cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe care orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza iniţială	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

[a] Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 25 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 25 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă şi melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l[a]	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

[a] La 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 pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.*

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 10^9/l sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite < 30 x 10^9/l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 şi 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament şi, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenţie doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecţiunea şi starea bolii pacientului.

- *Etapele reducerii dozelor*

Doza iniţială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori < 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

- *Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie*

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi

Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

[a] La 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

Combinația lenalidomidă si dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior si în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO si NCCN actualizate.

C. <u>Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicata pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem</u>

Întreţinerea cu lenalidomidă la pacienţii care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreţinerea cu lenalidomidă trebuie iniţiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienţii fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este < 1,0 x 109 /l, şi/sau numărul de trombocite este < 75 x 109 /l. Doza recomandată Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1-28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariţia intoleranţei. După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

- *Etapele reducerii dozelor*

	Doza initiala (10 mg)	În cazul cresterii dozei (15 mg) a
Nivel de dozaj -1	5 mg	10 mg
Nivel de dozaj -2	5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile) 5 mg	5 mg
Nivel de dozaj -3	Nu este cazul	5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)
	Nu administraţi doze sub 5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)	

a După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o data pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la urmatorul nivel de dozaj , o data pe zi

- *Neutropenie*

Când numărul de neutrofile	Acţiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomida
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o data pe zi
Pentru fiecare scadere ulterioara sub < 0,5 x 10*9	Întreruperea tratamentului cu lenalidomida
Revine la valori ≥0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la urmatorul nivel de dozaj , o data pe zi

a La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinatii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate, înainte de iniţierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienţi cu insuficienţă renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienţii cu grade mai pronunţate de insuficienţă renală pot avea o toleranţă redusă la tratament.
Alegerea dozei trebuie făcută cu prudenţă şi se recomandă monitorizarea funcţiei renale.
Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul iniţierii terapiei şi pe parcursul tratamentului, în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu insuficienţă renală în stadiu final.

Nu există experienţă cu studii de fază III privind insuficienţa renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcţia renală (Clcr)	**Ajustarea dozei**
Insuficienţă renală moderată (30 ≤ Clcr < 50 ml/minut)	10 mg, o dată pe zi[1]
Insuficienţă renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi[2] 15 mg, la fiecare două zile

Insuficienţă renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

[1]Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

[2] În ţările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Atenţionări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanţă activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformaţii congenitale grave, cu risc vital. La maimuţe lenalidomida a indus malformaţii similare celor descrise pentru talidomidă Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariţia unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertila

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care îndeplineşte cel puţin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:

- pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
- pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

- pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantităţi extrem de mici în cursul tratamentului şi este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanţei la subiecţii sănătoşi .Ca măsură de precauţie, şi luând în considerare categoriile speciale de pacienţi cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficienţă renală, toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să înţeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă
- să înţeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă şi care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului şi timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor şi/sau oprirea tratamentului.
- să înţeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să îşi informeze imediat medicul curant şi să îşi trimită partenera la un medic specializat sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

- pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere
- pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

Contracepţie

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 şi timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în

cadrul unui tratament combinat, şi, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerinţă include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstinenţă totală şi continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într- un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.

Înaintea iniţierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor şi încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

Precauţii suplimentare

Pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienţii nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului şi timp de cel 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 Absenta 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 si Absenta PC clonale, evaluate prin imumohistochmie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Dispariția oricăror plasmoc itoame de la nivelul țesuturilor moi si < 5% PC in MO
VGPR	Proteina IM decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau pana la < 200 mg in 24 ore. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul& criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesara in locul proteinei& M, daca procentul inițial al PC din MO a fost > 30%. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, daca 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 specialisti hematologi (sau, dupa caz, specialisti de oncologie medicală, daca in judet nu exista hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- MIELOMUL MULTIPLU (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib şi dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.
- În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivat şi refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă şi bortezomib, şi care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- vârsta sub 18 ani

IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menţinută sau modificată, în funcţie de datele clinice şi de laborator.

<u>Mod de administrare:</u>

- se administrează oral, la aceeaşi oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghiţite întregi, de preferinţă cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

<u>Doza recomandată:</u>

- **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă**

Pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de 21 zile.

Bortezomib: doza iniţială recomandată de este de 1,3 mg/m2, administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib şi dexametazonă, aşa cum este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomida în asociere cu bortezomib şi dexametazonă

Ciclul 1-8	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m2)	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									
Începând cu Ciclul 9	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m2)	•							•													
Dexametazonă (20 mg) *	•	•						•	•												

* Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienţi.

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 ≥ 1 x 10^9/l şi numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 50 x 10^9/l.

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2. Instrucţiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*	
NAN** < 0,5 x 10^9/l sau neutropenie febrilă (febră ≥ 38,5°C şi NAN < 1 x 10^9/l)	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la ≥ 1 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite < 25 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupţie cutanată tranzitorie	
Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 2-3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariţia veziculelor (inclusiv angioedem, erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacţia medicamentoasă cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)).	se va înceta definitiv tratamentul
Altele	
Alte reacţii adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacţia adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

Instrucţiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.
* În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creştere.
** NAN - Număr absolut de neutrofile,
*** HLG - Hemograma completă.

Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză iniţială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacţiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care apar reactii adverse care nu pot fi gestionate de catre medicul specialist cu formelele farmaceutice disponibie în Romania (Pomalidomida 4 mg si Pomalidomida 3 mg), se recomanda intreruperea temporara a tratamentului.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacţiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 şi 5 de mai jos.

Tabelul 4. Instrucţiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menţine doza şi se tratează cu blocanţi ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă

	simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent şi se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar şi se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziţiei ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariţia simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesităţi.
Pancreatită acută	se opreşte dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacţii adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	se opreşte administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacţiilor adverse la ≤ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacţiilor toxice se prelungeşte peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	> 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză iniţială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

- **Pomalidomidă în asociere cu dexametazona**

Pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.

Dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 şi 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucţiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucţiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind

întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile
Doză iniţială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

V. MONITORIZAREA TRATAMENULUI. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

A. Teratogenicitate

a. Pentru pacienţii de sex feminin:

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.
- Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.
- Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puţin unul dintre criterii):
  - vârsta > 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
  - insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
  - salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
  - genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină
- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:
  - pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
  - pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
  - pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
  - pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
  - pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
  - pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
  - pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puţin 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată
  - pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:
  - pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere
  - pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

b. Pentru pacienţii de sex masculin

- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.
- toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:
  - pacientul înţelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
  - pacientul înţelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării şi timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei şi/sau oprirea tratamentului; sunt incluşi şi pacienţii de sex masculin vasectomizaţi, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conţine pomalidomidă chiar şi în absenţa spermatozoizilor.
  - pacientul înţelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să îşi informeze imediat medicul curant, iar partenerei sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

c. Contracepţie

- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar.
- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.
- Metode contraceptive adecvate:
  - implantul contraceptiv
  - dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
  - acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
  - sterilizarea tubară
  - rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
  - anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)
- Atenţionări:
  - pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă şi dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate

mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.

- eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.
- implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.
- introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

d. Teste de sarcină

- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml
- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi
- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.

- Înaintea iniţierii tratamentului
  - testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni.
  - testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu pomalidomidă.
- Monitorizarea pacientelor şi oprirea tratamentului
  - testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puţin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată.
  - testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

e. Precauţii suplimentare

- pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.
- pacienţii nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) şi timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
- prescripţia la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripţia pentru toţi ceilalţi pacienţi poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

B. Alăptarea.

- din cauza reacţiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptaţi, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul terapiei pentru femeie.

C. Evenimente hematologice (neutropenie / anemie / trombocitopenie):

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul iniţial, săptămânal în primele 8 săptămâni şi apoi lunar.
- poate fi necesară modificarea dozei
- poate fi necesară administrarea substituţiei cu produse de sânge şi/sau factori de creştere.

D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară) şi evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic şi accident vascular cerebral):

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenţi ai pacientului
- pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizaţi strict
- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificaţi (ex: fumat, hipertensiune arterială şi hiperlipidemie)
- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepţia cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienţii cu factori de risc trombotic suplimentari.
- medicamentele eritropietice, ca şi medicamentele care pot creşte riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauţie.

E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)

- evaluarea atentă a pacienţilor înaintea şi în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare şi începerea tratamentului conform indicaţiilor.

F. Reacţii alergice şi reacţii cutanate severe

- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem şi reacţii cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)
- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS şi nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacţii.
- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
- pacienţilor cu antecedente de erupţii cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

G. Reactivarea hepatitei B

- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de iniţierea tratamentului cu pomalidomidă.
- pentru pacienţii cu rezultat pozitiv la testul pentru infecţia cu VHB, se recomandă adresarea
- către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
- trebuie procedat cu prudenţă la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHB, inclusiv pacienţii care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

H. Insuficienţa renală

- la pacienţii aflaţi în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează şedinţe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

I. Disfuncţie cardiacă

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar şi fibrilaţie atrială, în principal la pacienţi cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
- precauţie adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

J. Boală pulmonară interstiţială (BPI)

- evaluare precaută a pacienţilor cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.
- tratamenul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome şi, în cazul confirmării BPI, trebuie iniţiat tratamentul adecvat.
- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor şi riscurilor.

K. Neuropatie periferică

- la pacienţii cu neuropatie periferică manifestă ≥ gradul 2 se impune precauţie când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Subcategorie de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare în ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau pana la < 200 mg în 24 ore. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere ≥ 50% a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere ≥50% a PC este necesara în locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere ≥50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

PC = plasmocite; MO = maduva osoasa; CR = raspuns complet; VGPR = raspuns partial foarte bun; PR = raspuns partial; ASO-PCR = reactia în lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC = lanturi usoare libere.

VII. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

DCI DARVADSTROCEL

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:

- Varsta > 18 ani
- Boala Crohn luminala non-activa/usor activa
- Fistula Perianala Complexa – definita : ≥ 1 leziune interna si ≥ 2 leziuni externe
- Tratament anterior cu:
  - Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;
  - Imunosupresoare: Azatioprina si/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. In timpul interventiei este evaluata anatomia fistulei (numărul de fistule existente și deschiderile acestora), topografia (extensia și relația cu sfincterele și ceilalți mușchi pelvieni) și complicațiille potențiale asociate (cum ar fi abcesele). Deasemenea va fi evaluata 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 toaletare viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.
d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor pași:

<u>Tehnica de administrare:</u>

Administrarea se efectuează in maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor in spital, astfel încât administrarea să se încadreze in 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 aspirare, 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 si mai mult de 3 leziuni externe;
- Fistula recto-vaginala;
- Stenoza anala sau rectala;
- Inflamatii active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenta ulceratiilor superficiale sau profunde);
- Prezenta colectiilor (abceselor) > 2cm, ce nu au fost drenate corespunzator la vizita de pregatire;
- Pacientii care au avut in antecedente interventii chirurgicale altele in afara de drenaj sau seton;
- Pacientii care au primit corticoterapie cu mai putin de 4 saptamani inainte de procedura
- 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 apartine echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

Medici care vor administra efectiv tratamentul: administrare exclusiv intraspitaliceasca efectuata de medici chirurgi cu expertiză în patologia anoperineală.

DCI IMATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM

A. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicaţii

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc mare de recidivă în urma rezecţiei GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice
- Tratament de rechallenge la pacienţii cu GIST-uri maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretrataţi cu imatinib şi sunitinib

II. Criterii de includere

- Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive
  - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
  - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretratată cu imatinib şi sunitinib
  - Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:
    - dimensiune peste 2 cm şi index mitotic crescut > 5/50HPF
    - dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
    - localizare extra-gastrică, cu excepţia tumorilor < 2cm şi cu index mitotic < 5/50HPF
    - marginile chirurgicale microscopic pozitive
    - ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenţiei
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice
- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanţă ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

- sarcină/alăptare
- hipersensibilitate cunoscută la medicament
- GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

- **GIST**: 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
- **DFSP**: 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

- Reacţii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianţa pacientului
- Decizia pacientului
- Decizia medicului prescriptor
- Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

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

B. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE

Indicaţii:

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

Criterii de includere:

A. La pacienţii adulţi:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

B. <u>La pacienţii copii şi adolescenţi</u>:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

<u>Modalităţi de prescriere</u>:

- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie,** medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;
- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi se recomandă continuarea terapiei cu acelaşi tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;

<u>Tratament</u>:

A. Doze:

1. Pacienţi adulţi:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată şi criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. <u>copii şi adolescenţi</u>:

- LMC faza cronică şi faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp şi poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 600 mg);

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **<u>Toxicitate hematologică</u>** (mielosupresie):
  - în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **<u>Toxicitate nehematologică</u>:**

- reacţie adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.
- Toxicitate hepatică:
  - când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi concentraţiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN.
  - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului:
- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică (uşoară, moderată sau severă) sau cu insuficienţă renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcţie de toleranţă; monitorizare hepatică şi renală
- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecţia cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienţilor cu afecţiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R) şi al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

Întreruperea tratamentului:
- reacţii adverse inacceptabile
- intoleranţa la tratament
- eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

Prescriptori: iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI: BORTEZOMIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

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

- indicat ca monoterapie sau în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN, la pacienţii adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.
- indicat în combinaţie cu melfalan şi prednison sau în alte combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
- indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

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

- Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

MIELOM MULTIPLU (pacienţi netrataţi anterior)

- pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:
    - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
    - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
    - Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

- pacienţi eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducţie)
    - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament,
    - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
    - Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.

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

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internaţional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriţi sunt (adaptat fiecărei situaţii în parte):

- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),
- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
- leziunile osoase prin imagistică,
- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare şi/sau imunohistochimie.

Subcategorie de răspuns	**Criterii de răspuns**
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi $\leq$ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus

	Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi
- în cazul insuficientei hepatice severe.

VI. REACŢII ADVERSE

- Infecţii şi infestări:
  - foarte frecvente: herpes zoster,
  - frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice şi limfatice:
  - foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
  - frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
  - foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
  - frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări qastro-intestinale:
  - foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie,
  - frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:
  - foarte frecvente: erupţii cutanate,
  - frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂŢI

- Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reiniţiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ*)

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12 cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

I. Indicaţii terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.

II. Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstiţială uzuală probabilă dacă în urma discuţiei în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluţie spre agravare a parametrilor funcţionali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

III. Criterii de includere, în tratamentul cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

   1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
   2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
   3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
   4. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b)

c) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică uşoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
5. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

IV. Criterii de excludere, tratament cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia
2. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.
3. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi
2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.
3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicaţiei antifibrotice se va face ţinând seama de forma de boală, criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la iniţierea tratamentului. Zilele 1 - 7: o capsulă/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obţine şi prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacţiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema iniţială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări. Medicul pneumolog curant este obligat să raporteze către ANMDM reacțiile adverse clinic semnificative.

Monitorizarea tratamentului

Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în primul an din următoarele:

- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)
- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)

Monitorizarea tratamentului după 1 an este particularizată în funcție de caracteristicile pacientului (severitate, boli asociate, grad de dependență), fiind cel puțin anuală, ideal similară cu cea din primul an.

Oprirea tratamentului cu medicaţie antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei,
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul unui efect considerat insuficient.

Contraindicaţii și Precauții:

a) Contraindicaţii utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauţii utilizare nintedanibum:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung
- Tratamentul cu Nintedanib se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.

b) Contraindicaţii utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi
- Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant şi poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalităţi de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.

Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant.

Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică
   - Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
   - Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)
   - Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural
   - Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă
   - Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal
   - Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
   - Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)
   - Predominanţa subpleurală şi bazală
   - Opacităţi de tip reticular de mică amploare
   - Opacităţi de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
   - Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic
   - Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere
   - Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)
   - Predominanţa leziunilor de tip "geam mat"
   - Micronoduli centorolobulari sau profunzi

- Opacităţi de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică :
   - aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală
   - distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
   - prezenţa de focare fibroblastice
   - absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:
   - aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic

     ŞI
   - absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

     SAU
   - aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată
   - fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze
   - unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ:
   - Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
   - Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).”

DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

I. Indicatii:

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatica cronica 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, in asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like.**
    b. tratament de linia a 2-a si linii subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
    a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
    b. chimiorezistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
    c. care a recidivat ≥ 2 ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+
    a. netratata anterior sau recazuta, in 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 si linii subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
    a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
    b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

Criterii de excludere:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ active
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic şi imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii.
  * De retinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examenele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

III. Tratament:

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

   a. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
   b. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie – 375 mg/m^2/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC:

   a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat de
      - 500 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
        sau
   b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa 1600 mg in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)

c. in 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 zilnica recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmata in ziua 1 a ciclurilor 2 – 6 de o doza de 500 mg/m^2 administrare intravenoasa rituximabul se opreste dupa ciclul 6.
   Venetoclax trebuie administrat in doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni incepand din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, pana la progresia bolii sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

D. Tratament de mentinere:

a. 375 mg/m^2 administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

IV. Intreruperea tratamentului:

a. progresia bolii sub tratament şi pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabila

c. reactivare hepatita B

d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infectii severe, active.

V. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

DCI: ANAGRELIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM

I. Indicaţia terapeutică: Trombocitemia esenţială

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esenţială.

Decizie individualizată în funcţie de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică şi anamneză, viteză de creştere a numărului de trombocite după diagnostic, afecţiuni concomitente şi factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză şi embolism:

a. Vârsta peste 60 de ani
b. Antecedente trombohemoragice
c. Numărul plachetelor (peste 1000 X 10^9/L)
d. Factorii adiţionali de risc: trombofilia moştenită (deficienţe de proteine C şi S, mutaţia Leiden a FV, deficienţă antitrombină, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII şi FVIII, ca şi nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alţi factori de risc recunoscuţi includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului
- insuficienţă hepatică moderată sau severă
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).
- afecţiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistenţă terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână şi doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărţită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub 400 x 10^9/L) la pacienţii cu risc crescut cu indicaţie pentru agenţi tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adiţional. La pacienţii cu risc scăzut fără factori adiţionali trombofilici (indicaţia pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub 600 x 10/L pare satisfăcător.

Tratamentul de menţinere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menţine toată viaţa.

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

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.
- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mmc sau scădere de 50%).
- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.
- Precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QT.
- Monitorizare hepato-renală.
- Se recomandă precauţie în utilizarea la copii şi adolescenţi.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranţa/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacţii adverse
- Eşec terapeutic

VIII. Prescriptori: medici hematologi şi oncologi, după caz.

DCI: INTERFERON ALFA 2B

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

A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

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

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

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

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

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

V. PRESCRIPTORI:
- Medicii Hematologi, Oncologi

B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):
- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
- Reacţii adverse:
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
    - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

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

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

Non-responder:

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

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

C. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Limfom folicular

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

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

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

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

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

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

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Mielom multiplu

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

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

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

- Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

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

V. PRESCRIPTORI

- Medicii Hematologi, Oncologi

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

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:

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

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

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

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

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

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

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

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse:
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativa de suicid,
    - reacţii de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
  - În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
  - Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
  - O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai

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

VI. PRESCRIPTORI:
- Medici Hematologi, Oncologi

F. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Melanom Malign

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

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecţiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncţie renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie şi/sau funcţie compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienţi care sunt sau au fost trataţi recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor

- Afecţiune tiroidiană preexistentă, cu excepţia cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convenţional
- Existenţa sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

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

V. TRATAMENT

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

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

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

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

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

Înainte de iniţierea tratamentului, la toţi pacienţii trebuie efectuat un examen oftalmologie

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VII. RELUAREA TRATAMENT

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

IX. PRESCRIPTORI

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

G. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Tumoră carcinoidă

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII

Tumoră carcinoidă

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

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

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

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

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

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

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

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

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

  Reluare tratament (condiţii) - NA

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti oncologie medicală

DCI: BUPROPIONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive NDRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

- Principale
  Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi dependenţa de nicotină.

- p.Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
  320 - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

IV. Tratament

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare: 1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: EPOETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

I. Indicaţia terapeutică

1. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii adulţi cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii cu sindroame mielodisplazice

II. Criterii de includere în tratament

- Tratamentul trebuie iniţiat numai la pacienţii adulţi cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele şi urmările anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluţiei clinice şi a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică ≤ 500 mUI/ml.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul iniţierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folaţi, vitamina B12)
- pacienţi cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicaţie antihipertensivă
- pacienţi cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienţi cu angina pectorală instabilă

IV. Tratament

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienţii cu anemie medie (concentraţia hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a creşte hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menţine hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienţii trebuie atent monitorizaţi: dacă hemoglobina depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

Doze

1. **Epoetina alpha**

Doza iniţială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menţinerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentraţii dorite, între 10 şi 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

Datorită variabilităţii intra-individuale, se pot observa ocazional concentraţii individuale ale hemoglobinei care depăşesc sau sunt inferioare intervalului de concentraţii dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentraţii dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) şi 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentraţiile hemoglobinei care depăşesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut cu cel puţin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la iniţiere se poate creşte doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/µl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menţinerea concentraţiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

Dacă concentraţia hemoglobinei creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentraţia hemoglobinei depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. **Epoetina beta**

Doza săptămânală iniţială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecţii pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcţie de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depăşească 60000 UI pe săptămână.

3. **Epoetina zeta**

Doza iniţială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză iniţială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcţie de modul în care anemia răspunde la tratament, doza iniţială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

4. **Darbepoietina**

Doza iniţială recomandată este de 500 pg (6,75 µg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 µg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic şi reticulocite
- feritina serică sau sideremie şi CTLF
- Vitamina B12, folaţi
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecţionate)
- Test Coombs (când se suspicionează existenţa hemolizei)
- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare şi corectate anterior iniţierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudenţă:

- pacienţii cu afecţiuni hepatice
- pacienţii cu siclemie
- pacienţii cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la iniţiere faţă de valorile iniţiale, răspunsul la tratament este puţin probabil şi tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine se iniţiază şi se continuă de către medicii din specialităţile hematologie şi oncologie medicală.

DCI: CYPROTERONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM

I. Definiţia afecţiunii

- cancerul de prostată

II. Stadializarea afecţiunii

a. Cancer prostatic localizat
b. Cancer prostatic local avansat
c. Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere

a. Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienţi dacă prezintă o recădere biochimică şi prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni

b. Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienţilor supuşi radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8.

c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent

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

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creşterii iniţiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonişti ai gonadotrofinei (LH-RH) doza iniţială recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de

două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcţiile hepatică şi adrenocorticală, precum şi determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcţiei hepatice înaintea începerii tratamentului şi atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Contraindicaţii**
  Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli caşectizante (cu excepţia carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- **Non-responder**
  Cancer prostatic hormonorezistent

- **Non-compliant**

VII. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală.

DCI TRASTUZUMABUMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM

A. Tratamentul cancerului mamar incipient şi avansat local

I. Indicaţii:

a) după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul);
b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină;
d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-2;
c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi şi tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii şi grade de diferenţiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluţie de boală metastatică
e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;
b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
c) sarcină/alăptare;
d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurenţa bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP

VI. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu $\geq$ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.
- în cazul recidivei bolii
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală.

B. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicaţii:

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil şi sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncţiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienţii cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ şi confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-2;
c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ şi test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
d) boală metastazat sau boală local avansată, inoperabilă;
e) FEVS $\geq$ 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% faţă de valoarea iniţială şi fără a se normaliza în 4 săptămâni;

b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
c) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidităţi
d) sarcină/alăptare;
e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni
Doză iniţială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreţinere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:
a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile. Decizia va aparţine medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.
b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
c) sarcină/alăptare;
d) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor
e) decizia medicului oncolog curant
f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:
Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6 - 12 săptămâni însă pot exista excepţii, justificate, de la această regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

DCI: ERLOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198, cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM

A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicaţii:

a) tratament de primă linie la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare EGFR.
b) tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.
c) tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior (pentru aceşti pacienţi nu este necesar să fie determinat statusul mutaţional EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-3;
c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;
d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicaţiile de linia 1 şi de menţinere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficienţă hepatică sau renală severă;
b) comorbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;
c) sarcină/alăptarea;
d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;
e) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;
f) apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepţia pacienţilor care încă prezintă beneficiu clinic)
- până la apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-complianţei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

V. Mod de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg
- se administrează cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. Monitorizare:

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

B. Cancerul de pancreas

I. Indicaţii

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0-2;
- vârsta > 18 ani
- funcţii hepatică şi hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariţia toxicităţii inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariţia unor toxicităţi inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI TRASTUZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicaţii:
Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
b) ca monoterapie în cazul pacienţilor trataţi anterior cu cel puţin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puţin o antraciclină şi un taxan, cu excepţia cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienţii cu receptori hormonali prezenţi trebuie de asemenea să fi prezentat un eşec la tratamentul hormonal, cu excepţia cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenţi.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-2;
c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
d) stadiu metastatic;
e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;
b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
c) sarcină/alăptare;
d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.
- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) şi colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet şi stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicaţia tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (şi calprotectina, eventual şi cu evaluarea nivelului seric şi al anticorpilor împotriva produşilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare şi inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienţilor cu BII se poate face şi prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.
Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.
Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional).

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.

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 parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

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 afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

- Consimţământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.
2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului).
4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii).

III. Tratamentul standard

1. <u>Colita ulcerativă:</u>

a. **Preparatele 5-ASA** (sulfasalazină-tb, mesalazină: tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g)/24 h în proctite şi colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune - menţinerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.
c. **Imunomodulatoarele**: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

2. <u>Boala Crohn (BC)</u>
a. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. Tratamentul biologic (agenti biologici si alte produse de sinteză țintite)
Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab –boală Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original), tofacitinib, upadacitinib:

1. <u>Boala Crohn:</u>
a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzand terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina și/sau Metrotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

2. <u>Colita ulcerativă</u>

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi 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 eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au încetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”

- **Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată pana la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, 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 inducţie:

- **<u>Adalimumab</u> - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:**
  - la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
  - la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
  - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
  - copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare **2** săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

- **<u>Infliximab</u> - original şi biosimilar**
  - la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de intretinere.

- **<u>Vedolizumab</u>**
  - La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
  - pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
  - În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 si S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- **<u>Ustekinumab</u> – boala** Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
- Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- **<u>Tofacitinib</u>**
  - Tratamentul se va iniţia 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 săptămâniîn 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 pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm^3, valoarea Hb< 9g/dl

- **<u>Upadacitinib</u>**
  - 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 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.
  - 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:
    - cu vârsta de 65 de ani și peste;

- cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
- cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţi cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9 celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

- **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

- **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
  - In schema de mentinere ***switch-ul de la infliximab intravenos (in schema de mentinere)*** la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adica in locul dozei programate pentru administrarea iv).
  - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani.
  - Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.
  - In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
  - Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata 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 si 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 si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.

- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare 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 subcutană la fiecare 2 săptămâni.

- La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă 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, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.
- Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.

- **<u>Ustekinumab</u>** 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 inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
  - Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
  - Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
  - Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.

- **<u>Tofacitinib</u>**
  - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
  - Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu 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 pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi 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 exlude melanomul.
  - Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **<u>Upadacitinib</u>**
  - 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:
    - doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.

    - 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.
    - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
- 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 doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
    - 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.
    - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
- 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 iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La 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 inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice,

monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea trata
mentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs.

Evaluarea răspunsului la upadacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea 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 dupa 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 (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
   - Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
   - Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

2. ***Pentru colita ulcerativă***:
   - Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
   - Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
   - Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
   - Monitorizare după obţinerea remisiunii
     Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
   - Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianţei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
    - Creşterea empirică a dozelor şi/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 situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

  Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
- Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar si invers sau intre biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
- La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii in specialităţile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

DCI CETUXIMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
  - în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
  - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
  - ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
  - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
  - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
  - ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan

- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutaţii RAS prezente

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m^2, ulterior 250 mg/m^2 săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m^2 la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad $\leq$ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI

I. Indicaţii

- Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)

II. Criterii de includere

- Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)
- Vârstă > 18 ani
- Funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
2. Boala pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină/alăptare
4. Reacţii adverse severe de tip şoc anafilactic legate de cetuximab
5. Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. Posologie

Doza de încărcare: 400 mg/m^2, ulterior 250 mg/m^2 săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de 500mg/m^2 la 2 saptamani in mentenanta.

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 mententanță la 2 săptămâni

Nota 2: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.

Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un corticosteroid cu cel puţin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.
Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).
Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreţinere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. Monitorizare

- Monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii la 3 - 6 luni

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

b) temporară

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad $\leq$ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

DCI: SORAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM

A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicaţii

a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:
   - **două investigaţii imagistice** (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**
   - **o investigaţie imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori ≥ 1 cm **sau**
   - **examen histopatologic (HP)**

b) carcinom hepatocelular în absenţa hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin
   - **examen histopatologic (HP)**

II. Criterii de includere

- CHC
- nerezecabil, local avansat/metastatic sau
- cu contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a co-morbidităţilor asociate sau
- pacient cu CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale
- vârsta > 18 ani
- indice de performanţă ECOG 0-2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:
  a) neutrofile > 1.000/mm^3, trombocite > 50.000/mm^3
  b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
    - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
    - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
    - evenimentele hemoragice severe
    - ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
    - intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

B. Carcinomul renal

I. Indicaţii

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienţi:
    - fără tratament sistemic anterior sau
    - trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF şi care au progresat sub aceste terapii sau
    - trataţi anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii
- vârsta > 18 ani
- ECOG PS 0-2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
    - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
    - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
    - evenimentele hemoragice severe
    - ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
    - intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

C. Carcinom tiroidian

I. Indicaţii:

- carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferenţiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:
    - prezenţa unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
    - administrarea cumulată de IRA $\geq$ 22,3 GBq sau
    - apariţia progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
    - după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul faţă de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- TSH < 0,5 mU/L
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
    - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
    - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
    - evenimentele hemoragice severe
    - ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
    - intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

DCI LEUPRORELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM
A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce priveşte incidenţa, aceasta este în continuă creştere din cauza tendinţei marcate de îmbătrânire a populaţiei. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creştere medie estimată a incidenţei de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecţiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienţii pot beneficia de terapii cu intenţie curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecinţele acestor abordări diagnostice şi terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienţilor în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenţei metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalităţii specifice.

Tabloul clinic al pacienţilor cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuseul rectal, simptome sugestive pentru infecţie de tract urinar, obstrucţie vezicală, disfuncţie erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tuseu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine şi a scorului Gleason (cu excepţia pacienţilor vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea şi evaluarea gradului de risc al pacienţilor diagnosticaţi cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. şi I.3.A.).

În mod tradiţional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizaţi în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/şi M+) precum şi în stadiile avansate local (T3 şi T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum şi la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezenţa a cel puţin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 şi 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiţionale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condiţiile unui profil de siguranţă şi tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Iniţierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ şi durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii şi conferă un avantaj statistic semnificativ de supravieţuire (specifică şi globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienţi şi poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienţii cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurenţă locoregională şi biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum şi reducerea mortalităţii specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială creşte complianţa la terapie a pacienţilor prin reducerea numărului de injecţii precum şi a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative şi meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate şi profil de siguranţă echivalente cu alţi analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- şi perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opţiunea terapeutică standard. Date recente evidenţiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficace, ce poate oferi un avantaj de supravieţuire şi are un profil de siguranţă şi tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieţii raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablaţia ovariană cu analogi LHRH şi polichimioterapie.

I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină

I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicaţie de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) şi care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)
3. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenţionale

4. pacienţi cu cancer de prostată localizat şi volum prostatic > 50 cm^3, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienţi cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- şi/sau adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanţă magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenţei unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferenţiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l

II. Schema terapeutică a pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

Scheme terapeutice recomandate pentru pacienţii cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcţie de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:
   - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**
2. Terapie paleativă la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:
   - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcţie de evoluţia simptomatologiei şi nivelul calităţii vieţii, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia.**

Obţinerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprolină (sau alţi analogi de LHRH)

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:
   3.a. pacienţi cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formaţiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):
   - **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei şi continuat timp de 4 luni după iniţierea acesteia**

   3.b. pacienţi cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):
   - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei şi continuat timp de 18 - 36 luni după iniţierea acesteia**

   3.c. pacienţi cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b şi PSA < 10 ng/ml şi scor Gleason < 7) şi volum prostatic > 50 cm^3, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):
   - **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial iniţiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**
4. Pacienţi cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei:
   - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei şi continuat timp de minim 6 luni după iniţierea acesteia (maxim 3 ani).**
5. Pacienţi pN+ sau cu risc mare de recurenţă biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA ≤ 12 luni):
   - acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani
6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcţie de simptomatologia, calitatea vieţii pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic
B. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienţii cu boală metastatică.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienţilor cu cancer de prostată

A. Pacienţi care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi
B. Pacienţi cu cancer de prostată metastatic şi risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. Prescriptori: iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană şi corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalenţa exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie şi confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este iniţiată frecvent pe criterii clinice şi/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) şi este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) şi/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agonişti ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană. De asemenea,

există dovezi privitoare la mecanisme de acţiune complementare precum stimularea apoptozei şi reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B şi VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicaţie eficientă şi bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum şi în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experienţă clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum şi în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agonişti GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susţin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilităţii asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro creşte de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecţiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzaţie de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncţia organelor reproducătoare precum şi a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acţiune sugerat constă în inhibiţia de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol şi progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin şi lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei şi hematocritului precum şi reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. Criterii de includere a pacienţilor în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

1. Categorii de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei
B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- şi/sau postoperatorie
C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro
D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenţiei chirurgicale (miomectomie/ histerectomie)
E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină şi care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care intervenţia chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)
B. Examen fizic complet
C. Ultrasonografie pelviană
D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
E. Test de sarcină
F. Prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)
b. Alte investigaţii paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. **Endometrioză**
   - **Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**
2. **Endometrioză severă, dificil controlată**
   - Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).
3. **Endometrioză cu infertilitate secundară**
   - Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro
4. **Leiomiomatoză uterină**
   - **Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilităţii pelviene, a dispareuniei severe precum şi a induraţiei pelviene. Sensibilitatea şi induraţia pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu şi Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densităţii minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la iniţierea terapiei.

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

A. Paciente care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi
2) femei gravide sau care intenţionează să rămână gravide în timpul acestui tratament
3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauţie la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.”

DCI GOSERELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 204 cod (L040C): DCI GOSERELINUM

1. ONCOLOGIE

I. Definiţia afecţiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg şi Goserelin implant 10,8 mg)

II. Stadializarea afecţiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III şi IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I şi II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
  - Carcinomului de prostată metastazat;
  - Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
  - Adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
  - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
  - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

<u>1. Cancerul de sân</u> (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
  - cancerului 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

<u>2. Cancerul de prostată:</u>

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**
  - **Vârstă, sex:** bărbaţi
  - **Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

- **Goserelin implant, 10,8 mg:**
  - **Vârstă, sex:** bărbaţi
  - **Parametrii clinico-paraclinici:**
    - în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
    - în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
    - ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
    - ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
    - ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

Doza:

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

Perioada de tratament:

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**

În cancerul de sân incipient: cel puţin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut şi/sau HER2 pozitiv

- **Goserelin implant 10,8 mg:** În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supravieţuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).

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

Parametrii clinico-paraclinici:

<u>Cancerul de sân:</u>

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcţie de evoluţia bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina şi monitorizarea funcţiei hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete şi radiografie pulmonară.

Periodicitate:
În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.
În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală şi contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.
În cancerul de prostată fără metastaze la distanţă (M0), urmărirea pacienţilor se face la fiecare 6 luni.
În cancerul de prostată cu metastaze la distanţă (M1) urmărirea pacienţilor se face la fiecare 3 - 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacţii adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicaţii pentru goserelin implant 3,6 mg:
Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.
Sarcină
Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată
Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicaţii pentru goserelin implant 10,8 mg:
Hipersensibilitate la goserelină, la alţi analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienţi.

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

2. ENDOMETRIOZA

I. Definiţia afecţiunii:

- Endometrioză

II. Stadializarea afecţiunii:

- Endometrioză stadiile I, II, III şi IV

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

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) şi/sau histopatologic

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

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.
- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:
  - **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
  - **paraclinic:** reduce dimensiunile şi numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.

Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide de întreruperea terapiei.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.

- Sarcină.
- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidităţi: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituţie hormonală, adiţională (un preparat estrogenic şi un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum şi simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauţie la femeile cu afecţiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

VI. Reluare tratament (condiţii) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[**1], ETANERCEPTUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[**1], INFLIXIMABUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[**1], IXEKIZUMABUM**[**1], GUSELKUMABUM**[**1Ω] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**[**1Ω], UPADACITINIB**[**1], APREMILASTUM**[**1Ω]**

I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);
4. absenţa factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulaţii activ afectate (> 5 articulaţii dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);

- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenţionale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) si remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2019, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când exista contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă).

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;
- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ.

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP.

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:

- remisiune: DAPSA ≤ 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA ≤ 14;
- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA ≤ 28;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu cel putin 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai putin de 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine o îmbunătăţire de cel putin 50% în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice tintite Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice tintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- VSH si/sau PCR cantitativ.
- BASDAI si/sau ASDAS, dupa caz, in formele cu AP predominant axiala.

Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocanti de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilastum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienţi cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA>14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin unul dintre urmatorii parametri:

- 5 articulaţii dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);
- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH>28 mm/h.

3. Eşecul la terapia convenţională:

- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de

obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);

- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 și/sau ASDAS ≥ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totala de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienţi cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totala de cel puțin 4 săptămâni şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.
În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.
Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită.
Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs
1. Tuberculoza
Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).
Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.
2. Hepatitele virale
Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.
Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind

momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.
Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice
Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocanți de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), blocanți de IL23 (guselkumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie 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 întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie 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 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două 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 recomandata 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 prelungita) o data 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 modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecţional 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 pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu 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 precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).

- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineaţa şi seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricţii alimentare. Este necesar un program iniţial de creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigura tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia.Apremilast poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDAMARDs. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilast împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină şi sunătoare), aceștia din urmă putând

determina pierderea eficacităţii apremilastului. Pacienţilor care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament
Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- Indicele compozit DAPSA, dupa caz BASDAI/ ASDAS.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului
În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA $\leq$ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA $\leq$ 14), dupa 6 luni de tratament. Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).
Pentru pacienţi cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, inregistrand o reducere a scorului ASDAS $\geq$ 1,1 fata de evaluarea initiala. 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.
In cazul in care nu se inregistreaza un raspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS $\geq$ 1,1, se recomanda schimbarea tratamentului biologic / sintetic tintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic tintit.
Situații speciale la pacienții responderi:

a) pacienții cu boală severa (prezenta de modificari structurale de osificare sau afectarea articulatiilor coxo-femurale sau manifestari extraarticulare) pot continua tratamentul chiar daca ASDAS este peste 2,1 cu conditia sa fi prezentat o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea initiala;

b) pacienții care au prezentat raspuns 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 şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeasi substanta activa care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa unui răspuns semnificativ la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: in cazul utilizarii ca schema de intretinere 100 mg la fiecare 8 saptamani se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 saptamani, 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 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilast: 60 mg/zi – se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicaţii pentru acestea

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care

doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenţii anti-TNFα pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, 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, trombembolism 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-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevane 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 reviziute pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc.

Se recomandă examinarea perioadică 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicata, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.
Pentru iniţierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.
Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ŞI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[**1], ETANERCEPTUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[**1], INFLIXIMABUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[**1], IXEKIZUMABUM**[**1Ω] ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM**[**1Ω]**

I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afecteaza scheletul axial (articulațiile sacro-iliace si coloana vertebrala), uneori si articulațiile periferice (oligoartrita asimetrica interesand predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestari extraarticulare (uveita acuta anterioara, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum si un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA in **forma axiala** (SpAax) si **forma periferica** (SpAp) se bazeaza pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boala inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace si coloană), avand 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axiala nonradiografica (SpAax nr), fără sacroiliită radiografica, si
- spondiloartrita axiala radiografica (SpAax r), numita si spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidentiata 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 coxofemurale, 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 conditia unei tolerante satisfacatoare.

- Sulfasalazina - este indicata 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 conditia unei tolerante bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.
- terapia biologică / sintetica tintita 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 TNFα (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab, ixekizumab) sau sintetic tintit (upadacitinb):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabileste de către medicul reumatolog, si se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamatie activa sau radiografie) la care se asociaza, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel putin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:
- artrita
- entesita (calcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

In cazul in care pacientul prezinta pe radiografie modificari de sacroiliita, care sa indeplineasca criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se incadreaza ca SA, conform celor de mai jos:
- durere lombară joasă si redoare, cu durata 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 ≥ 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și/sau ASDAS ≥ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă). Conform recomandarilor ASAS/EULAR 2022 va fi intotdeauna preferata evaluarea activitatii bolii folosind indicele 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 inflamatie activa.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/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 ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS ≥ 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate joasa);
- ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale
a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cu o durata totala de cel puțin 4 săptămâni, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax si SA numai cu afectare axiala, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
b) sulfasalazina în formele cu manifestari periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemurale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali de severitate ce permit administrarea terapiei biologice cu anti-TNFα sau anti IL17 sau sintetice tintite 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 tintite

1. *Tuberculoza*
Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologie 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) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică/ sintetica tintita se poate inița 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 tintit 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 tintite 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 tintite 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/ sintetica tintita 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 tintite 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 tintite medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic/ sintetic tintit pe care îl consideră adecvat. Dacă există antecedente de uveită recurentă sau boala inflamatorie intestinala activă, este de obicei preferat un anticorp monoclonal antiTNFα. La pacienții cu manifestari semnificative de psoriazis pot fi preferati inhibitorii de IL-17. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic/ sintetic tintit cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNFα utilizați în SpAax:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică in tratamentul in SpAax (SA si 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 in tratamentul in SpAax (SA si 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 in tratamentul in SpAax (SA si 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 in tratamentul in SpAax (SA si 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 întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie 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 si 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 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică in tratamentul in SpAax (SA si 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 injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).

Terapia sintetica tintita utilizata in SpA ax:
Upadacitinib (**face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
Secukinumab si 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, trombembolism 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-α. 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 reviziute pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea perioadică 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 tratamentului 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 ≥ 1,1 fata de evaluarea initiala.

Continuarea tratamentului
În cazul pacienților în curs de tratament biologic/ sintetic tintit (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, inregistrand o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea initiala.
In cazul in care nu se inregistreaza un raspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1, se recomanda schimbarea tratamentului biologic / sintetic tintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic tintit.

Situații speciale la pacienții responderi:
- pacienții cu boală severa (prezenta de modificari structurale de osificare sau afectarea articulatiilor coxo-femurale sau manifestari extraarticulare) pot continua tratamentul dacă chiar daca ASDAS este peste 2,1 cu conditia sa fi prezentat o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea initiala
- pacienții care au prezentat raspuns 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 tintit, se recomandă ca la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă, cu un scor ASDAS ≤ 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 creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum150 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 administreaza 1 cp o data la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice/ sintetice tintite 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 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 afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice/ sintetice tintite;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice/ sintetice tintite, 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 agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numarului absolut de limfocite < 0,5 x 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 asiguraţii, 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 tintit 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 tintite 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 tintit .

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic/ sintetic tintit. 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 tintit 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 tintit, 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.”

DCI SUNITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM

I. Indicaţii:

1. Carcinomul renal avansat şi/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei
3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferentiate, nerezecabile sau metastatice, la adulti care au prezentat progresia bolii

II. Criterii de includere pentru indicaţia - carcinom renal:

a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
   - care nu au primit tratament sistemic anterior
   - după tratament anterior cu citokine (interferon şi/sau interleukina-2)
c. vârstă > 18 ani
d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

Criterii de includere pentru indicaţia - GIST:

a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
c. Pacienţi trataţi cu imatinib în prima linie şi care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
d. vârstă > 18 ani
e. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

Criterii de includerepentruindicaţia–tumori neuroendocrine pancreatice:

a. diagnostic histopatologic de tumoraneuroendocrinapancreatica
b. pacienţi cu stadiuavansat (boalarecidivată/metastatică), in evolutie
c. vârstă> 18 ani
d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
e. probe biologice care să permita administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

III. Tratament

Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

a. pentru indicatiile carcinoma renal si GIST

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicităţi accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare,

se poate opta şi pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- Doza minimă = 25 mg
- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală
- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child-Pugh A şi B)
- Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu disfuncţie renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

b. Pentru indicatia tumorile neuroendocrine pancreatice - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o data pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. Co-morbidităţi:
   - Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
   - Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum
     - infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
     - bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
     - insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică
     - accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
     - embolism pulmonar
   - Disfuncţie hepatică severă Clasa Child-Pugh C
b. Metastaze cerebrale necontrolate
c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
d. Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
e. Diateze hemoragice, coagulopatii
f. Plăgi dehiscente
g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
h. Tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
i. Sarcină/alăptare
j. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- Hipertensiune arterială severă
  Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii.
- Manifestări clinice de ICC
- Microangiopatietrombotică
- Pancreatita
- Insuficienţă hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenţii chirurgicale majore
  Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.
- Convulsii şi semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenţiei, deteriorarea funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant
- Fasceită necrozantă

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

- La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii
- Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar
- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor şi simptomelor clinice de ICC, în special la pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru aceşti pacienţi se recomandă evaluări periodice ale FEVs)
- Funcţia tiroidiană trebuie evaluată periodic
- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

VII. Prescriptori

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[**1], CERTOLIZUMABUM**[**1], RITUXIMABUM**[**1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**[**1], ABATACEPTUM**[**1]ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIBUM**[**1], TOFACITINIBUM**[**1], UPADACITINIBUM**[**1], FILGOTINIBUM**[**1]**

I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienţi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

Conform recomandarilor de management al PR elaborate de EULAR in 2022, în aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:

- persistenta unui grad moderat sau ridicat de activitate a bolii, evaluat printr-un indice DAS28 $\geq$ 3,2, in ciuda tratamentului cu csDMARDs
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h
- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate)
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- eroziuni evidenţiate imagistic (radiografic sau prin ultrasonografie)
- raspunsul insuficient la cel putin 2 preparate csDMARDs

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şi cu remisive sintetice ţintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.
Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2022, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară[1)]	Puncte
1 articulaţie mare[2)]	0
2 - 10 articulaţii mari	1
1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)[3)]	2
4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)	3
> 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)[4)]	5
B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[5)]	
FR şi anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[6)]	
PCR şi VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor[7)]	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

1) afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează.

2) articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene.

3) articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui,

radiocubitocarpiene. 4) se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.). 5) valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. 6) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. 7) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.
Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
- activităţii joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);

- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:
  - ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
  - azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii administrati pe perioade scurte de timp trebuie avuţi în vedere la initierea sau schimbarea csDMARDs, in doze si cai variate de administrare, însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activităţii bolii
Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:
- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;
- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:
- DAS28 ≤ 2,6 = remisiune:
- DAS28 > 2,6 şi ≤ 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);

- DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28 ≥ 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	> 1,2	0,6 - 1,2	< 0,6
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 > 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:
- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);

- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptum şi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2. Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate moderata sau ridicată a bolii (DAS $\geq$ 3,2), în pofida tratamentului administrat; pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:
   - 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi/sau tumefiate);
   - şi 2 din următoarele 3 criterii:
     - redoare matinală peste 60 de minute;
     - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pacientii cu factori de prognostic nefavorabil);
     - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pentru pacientii cu factori de prognostic nefavorabil) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.
3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă cu factori de prognostic nefavorabil, cu activitate moderata a bolii (DAS $\geq$ 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 3 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu

durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii.

Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C.

Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);
- sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)

Tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) şi sintetică ţintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului sau remisivului sintetic ţintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de tocilizumab sau de sintetic ţintit (tsDMARDs). De menţionat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în

situaţii speciale ce trebuie documentate: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Conform recomandarilor de management al AR elaborate de EULAR in 2022, până la atingerea ţintei terapeutice raspunsul terapeutic se va evalua folosind criteriul de ameliorare semnificativa, reprezentand o imbunatatire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la initierea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii care nu ating tinta terapeutica (remisiunea sau activitatea joasa a bolii) dupa 6 luni de tratament sau nu prezinta o ameliorare semnificativa dupa 3 luni (reprezentand o imbunatatire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la initierea terapiei) la primul tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;
- abatacept;
- rituximab (original şi biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanţilor de TNFα: adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)

1. Adalimumab (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.
Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când

acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

3. Etanercept (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii.
La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

5. Infliximab (original şi biosimilar): în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.
Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie 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 întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie 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 întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile 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 blocanţilor co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV).
Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.
Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original şi biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:

- pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab (original şi biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecţiuni demielinizante
- prezența unei suprapuneri cu o altă colagenoză (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozita, etc).

Rituximab (original şi biosimilar): se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original şi biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original şi biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original şi biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original şi biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală (DAS 28 ≥ 3,2); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu ≥ 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg o dată pe zi este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignitate, pentru pacienții cu vârste de ≥ 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 odată 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 redusă 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 prelungita) o data pe zi, oral. Schimbul bidirecţional 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 pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolism pulmonar.
- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu

insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).

- **filgotinib:** doza recomandată este de 200 mg (comprimate filmate)/zi, oral. Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice, precum ciclosporina, tacrolimusul nu este recomandată. Doza de 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu vârsta de ≥ ~~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] ≥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 pacienţii cu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiţia bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:
- numărul articulaţiilor dureroase ≤ 1;
- numărul articulaţiilor tumefiate ≤ 1;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 2 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) ≤ 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform

criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), sau a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) sau remisiv sintetic convenţional cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o data la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- filgotinib: 200 mg/zi – se reduce doza la 100 mg o dată pe zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- sarcina/alăptarea: la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

– pierderea calităţii de asigurat;

– în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

– pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

– pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

– pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;

– pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

– pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).

– pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numarului absolut de limfocite < 0,5 x 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 × 10^9 celule/l, numărului absolut de limfocite <0,5 × 10^9 celule/l sau hemoglobină <8 g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului, 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, trombembolism 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-α. 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 reviziute pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea perioadică 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalităţi
Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare
Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată şi caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic.
PSO cu afectare uşoară: afectare sub 2% din S corp;
PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.
Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Induraţie				
Descuamare				
subtotal parţial				
factorul A				
factor corecţie	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate			
E	eritem	0	1	2	3	4
I	induraţie	0	1	2	3	4
D	descuamare	0	1	2	3	4

factorul A corespunzător ariei afectate
1 pentru 10%
2 pentru 10 - 30%
3 pentru 30 - 50%
4 pentru 50 - 70%
5 pentru 70 - 90%
6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienţilor cu psoriazis vulgar
diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF, PGA etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
calitatea vieţii pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepţia Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.
Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toţi pacienţii cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor cu psoriazis
Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.
Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.
Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol,

mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate.
Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acţiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenti biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara) la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde - populaţie ţintă

Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

Adalimumab - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.
Adulţi
Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.
Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.
Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade. După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.
În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii şi adolescenţi
Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.

Doza de adalimumab - original şi biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecţie subcutanată săptămânal, pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.
Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.
Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original şi biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducţie de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială
> 30 kg	Doza de inducţie de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială

Certolizumab pegol este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat,recombinat,impotriva factorului de necroza tumorala alfa,produs in E.coli,care a fost pegilat (atasat unei substante chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat in tratamentul psoriazisului in placi moderat pana la sever la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapia biologica.
Tratamentul se initiaza cu o doza de incarcare de 400 mg (administrat subcutanat) in saptamanile 0,2 si 4, dupa care se continua terapia cu o doza de 200 mg la fiecare doua saptamani. Poate fi luata in considerare o doza de 400 mg la fiecare doua saptamani pentru pacientii care nu raspund corespunzator ,pentru un interval de maxim 13 saptamani. Daca se obtine tinta terapeutica la doza crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala(de intretinere). Daca nu se obtine aceasta tinta terapeutica,se ia in considerare schimbarea agentului biologic. Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atentie la pacientii care nu prezinta semne ale beneficiului terapeutic in primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienti cu raspuns slab initial pot inregistra ulterior imbunatatiri prin continuarea tratamentului dupa 16 saptamani.

Etanercept - original şi biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.
Adulţi
Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA).
Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii şi adolescenţi
Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente.
Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.
Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.
În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original şi biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

Infliximab - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.
Infliximab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).
Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.
Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasa), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original şi biosimilar.
Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. 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.
Adulti
Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.
Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.
Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii si adolescenti
Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg şi la adolescenţi care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obtin control adecvat sau prezinta intoleranta la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau co 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.
25-50kg – 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 seringa de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conţinutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringa gradate de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrază la temperature camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
>50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringa preumplută.
Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Secukinumab este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obţinut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulti
Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreţinere.Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură data.
Copii si 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 şi supravegherea unui medic cu experienţă 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 to < 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 săptămâna 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 - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.
Adulti
Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).
Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.
La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
Pacienţi cu greutate > 100 kg
Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii şi adolescenţi
Tratamentul pacienţilor copii 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 intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administreaza în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg

> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul 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 tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.
Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.
Doza terapeutica recomandata este de 100 mg administrata subcutanat in saptamanile 0, 4, urmata de o doza de intretinere la fiecare 8 saptamani. Se poate lua in considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun raspuns dupa 16 saptamani de tratament.

Risankizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1,care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.
Risankizumab este indicat in tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.
Doza terapeutica recomandata este de 150 mg administrata subcutanat in saptamanile 0, 4 si apoi la intervale de 12 saptamani.
Pentru pacientii care nu prezinta niciun raspuns dupa 16 saptamani trebuie luata in considerare oprirea tratamentului.La unii pacienti cu raspuns slab,raspunsul se poate imbunatati prin continuarea tratamentului pe o perioada mai lunga de 16 saptamani

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 pacienţi adulţi 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 ≥ 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 maxim 3 luni și numai o singură data.
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 actiune intracelulara disponibile in Romania

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 si moduleaza o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF-α, IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.
Doza recomandată de apremilast la pacientii adulti 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 agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)
Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:
pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16) de peste 6 luni Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri(de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever
şi
DLQI ≥ 10
şi
pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
şi
eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la iniţierea tratamentului şi
- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
acitretin 25 - 50 mg zilnic
ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)
sau
a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
sau
pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
sau
are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii (cu vârstă între 4 şi 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:
pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele,

unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

şi

pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

şi

scor cDLQI ≥ 10

şi

pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):

a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului şi îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

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 contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu actiune intracelulara

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu actiune intracelulara se va face cu respectarea legislatiei in vigoare în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la initierea terapiei cu molecule mici cu actiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți
Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale 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 pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/terapie cu molecule mici cu actiune intracelulara

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicaţii absolute):
pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicatie nu se regaseste in rezumatul caracteristicilor produsului);
antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab,certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situatii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infectionist)
hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:
PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
infecţie HIV sau SIDA
sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;
afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI
Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.
Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.
Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:
scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF respectiv PGA≤2) cu un obiectiv pe temen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor in medie de 90%. Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

şi

scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se încadra în ţinta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicala etc), tratamentul poate fi reluat cu acelaşi medicament (cu excepţia Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.
Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioada de minim 12 luni, este necesara reluarea terapiei conventionala sistemica si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate initia o terapie biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de durata mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus,se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluărilor:
evaluare pre-tratament
evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara
prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/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 (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament
Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF,PGA) și DLQI
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	
Infecţie TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA

Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice – la 3 luni
Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) sau PGA≤2 şi DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menţinerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, faţă de valoarea iniţială (NAPSI, PSSI, ESIF,) și PGA≤2 - DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc.	la fiecare 6 luni
Infecţie TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	Dupa primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC
Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi 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 funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:
test imunodiagnostic pozitiv: TCT > 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG > 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat > 1 cm3, fără istoric de tratament de tuberculoză;
contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:
monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) dupa 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara
În cazul pacienţilor care la evaluare nu ating sau nu menţin ţinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică 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 molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeaşi clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.
În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI
Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.
Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară:	Data:
Nume pacient:	Diagnostic:
Semnatura pacient:	Nume si parafa medic:
Adresa:	Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de jenat sau conştient de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei şi a grădinii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele alegerea hainelor cu care v-aţi îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele activităţile sociale sau cele de relaxare?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un sport?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la serviciu sau studiu?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "nu" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi sau rude?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi sexuale?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru afecţiunea dvs., de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
1 pentru "puţin"
2 pentru "mult"
3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.
Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:	Scor:
Nume:	Vârsta:
Nume parinti:	Nume si parafa medic
Adresa:	Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de mâncărime, rană, durere sau ai simţit nevoia de a te scărpina?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de jenat sau conştient de boală, indispus sau trist datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea relaţiile cu prietenii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat haine sau încălţăminte diferită sau specială din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat înotul sau alte sporturi din cauza problemei tale de piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de şcoală? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea lucrul la şcoală?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
Ultima săptămână a fost vacanţă? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele plăcerea vacanţei?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele somnul?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat tratamentul pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
1 pentru "puţin"
2 pentru "mult"
3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 2

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

DATE GENERALE
Pacient:
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |¯| NU |¯|
Anexaţi un exemplar DA |¯| NU |¯|
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ⎕ oral ⎕ insulină ⎕			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ⎕ - generale ⎕			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			

Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie, cu parafa si semnatura medicului anatomopatolog si autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)

*) termenul de "reacţii adverse" se referă la reacţii adverse majore, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observaţii (motivul

			introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmoplantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:
se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.
Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			

Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA*			
Alte date de laborator semnificative			

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA PROPUS:
INIŢIERE |¯|

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)
Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....
DOZĂ de continuare .....

Interval de administrare .....
Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |¯|
Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....
Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....
.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Bună |¯| Necorespunzătoare |¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Psoriazis. Este obligatorie introducerea in Registrul National de Psoriazis si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de inregistrare consulatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii ţintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).
După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date.
Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.
|¯| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.
Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completati cu majuscule)
NUME	NUME.....
PRENUME	PRENUME.....
Semnătura pacient:	Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 3

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume ..... Prenume .....
Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
Telefon .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			

AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ¯| oral ¯| insulină ¯|			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ¯| - generale ¯|			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinţi sau aparţinătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmo-plantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:

INIŢIERE |¯|

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INITIERE SI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

DOZĂ de continuare .....
Interval de administrare .....
Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |¯|
Agent biologic ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....
Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....
.....

X. Complianţa la tratament:
Bună |¯| Necorespunzătoare |¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de psoriazis.
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la initiere şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).
După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: |¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|
Subsemnaţii .....,
CNP: |¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|
CNP: |¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.
Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
|¯| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.
Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)
(facultativ)
.....

Semnătura şi parafa medicului”

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab 1995, Kauli şi colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică,** a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieţilor pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;

- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniţă (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin şi respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic;
  sau
- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);
  sau
- asociază patologie neuropsihică;
  sau
- se estimează dezvoltarea de 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 $\mu g/m^2sc \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10$ pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană ≥ 1,8 ml şi/sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian ≥ 1,9 ml şi aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidenţiază **LH ≥ 1 mUI/ml** şi/sau **estradiol ≥ 30 pg/ml*)** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar şi care nu beneficiază per primam de terapie cu superagonişti de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienţii cu pubertate precoce adevărată

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferenţierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menţionate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).
Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg si se va administra intramuscular profund la 3 luni.

IV. Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice urmărite în monitorizarea pacienţilor din protocolul terapeutic cu triptorelin

Evaluările şi reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitara cu paturi** numit mai jos **medic evaluator.**

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):
La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:
- Simptomatologie şi semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creştere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătăţirea prognosticului de creştere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:
- Simptomatologie şi semne clinice controlate
- LH, FSH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menţinerea prognosticului de creştere nefavorabil

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):
- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH şi estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creştere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:
a. Iniţierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.
b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.
c. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni şi decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienţilor cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluţia rapidă spre sudarea cartilajelor de creştere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

VI. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicul de familie, în dozele şi durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se defineşte prin prezenţa unui ţesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul ţesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 şi 40 ani şi reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilităţii (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcţie de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza uşoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agonişti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH şi LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH şi intrarea în repaus a ţesutului endometriozic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruaţiei:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruaţie care durează mai mult de 8 zile
- dismenoree (menstruaţie dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruaţiei, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruaţie, persistă mai multe zile şi pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar şi apar de obicei **în preajma ovulaţiei** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruaţiei
- dureri declanşate de schimbare poziţiei
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare

Apariţia durerilor, repetabilitatea şi caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice
Examinarea ultrasonografica transvaginala și/sau RMN-ul cu protocol de endometrioza evidențiaza leziuni sugestive de endometrioza.
Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioză, investigatiile 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 injecţiei, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Administrarea dozei de 11.25 mg ca si tratament poate fi o optiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioada de cel puţin 3 luni dar fără a depăşi 6 luni (se administreaza deci o fiola i.m., maximum doua fiole, a doua la 3 luni de la prima administrare).

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea iniţială a endometriozei şi de evoluţia sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcţionale şi anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioză poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacțiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alţi analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.

III. Prescriptori
Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.”

DCI: FLUDARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM

I. Definiţia afecţiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an[2]). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani[3]) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani[1]).

II. Stadializarea afecţiunii

Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

		Frecvenţă (%)	Supravieţuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	>10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	>10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

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

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul iniţial al LLC sau
- la pacienţii cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

- **LLC (Leucemia limfocitară cronică):**
  - În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosfamida
  - Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
  - La pacienţii cu comorbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţă renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
- **LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**
  - În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
  - În combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

- **LLC:**
  - Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
  - La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)
- **LNH-lg:**
  - La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m^2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m^2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidităţi severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienţii cu LNH-lg, fludarabina se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie

luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit 8 cicluri de tratament.

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

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică şi ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienţii cu remisiune completă hematologică)[1]).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacţii adverse:**
  - hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului
- **Comorbidităţi**
  - la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
  - anemie hemolitică decompensată
- **Non-responder**
  - Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiţii)

- Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:
  - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni
    sau
  - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. PRESCRIPTORI

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi doar pentru formele cu administrare orală

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

1. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE

Leucemia cu celule păroase.

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

- Tratament iniţial.
  - 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.
  - În cazul apariţiei intoleranţei, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât şi frecvenţa administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).
- Tratament de întreţinere.
  - 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.
  - În caz de intoleranţă, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.
- Durata tratamentului.
  - Tratamentul trebuie efectuat aproximativ şase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situaţie în care tratamentul se întrerupe.
  - Unii pacienţi au fost trataţi până la 20 de luni, fără întrerupere.
  - Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecţiuni cardiace preexistente;
- disfuncţie severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice:
- epilepsie şi/sau alte disfuncţii ale sistemului nervos central;
- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;
- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenţi imunosupresori, cu excepţia tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacţii adverse;

- Majoritatea pacienţilor au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie.
- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol şi tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoţită de slăbiciune, stare de oboseală.
- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroşi au acuzat anorexie, iar o jumătate, greaţă. Voma, tulburările de gust, senzaţia de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea şi durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipaţie, flatulenţă; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului şi hemoragii gastrointestinale minore.
- Ameţeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcţiei cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolenţă, confuzie mentală, nervozitate şi tulburări de somn.
- Alte complicaţii neobişnuite constau în: tendinţa la suicid, somnolenţa puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotenţa tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

2. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Leucemia mieloida cronică

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:
Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):
Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl positiva.

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

- La pacienţi cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:
    - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
    - zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
    - zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului.

- Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienţilor ai căror parametri hematologici nu sau modificat.
- La pacienţii cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obţinerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăşi 18 luni.
- Toţi pacienţii cu răspuns hematologic complet trebuie trataţi în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.
- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deşi s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

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

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

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacţii adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,
    - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

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

VI. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

3. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
- **Limfom cutanat cu celule T**
- **Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului**

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):
a. Limfom cutanat cu celule T
b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronica/smoldering şi ATLL acuta)

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

a. Limfomul cutanat cu celule T
- Tratament iniţial.
  - În cazul pacienţilor de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:
    - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
    - zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
    - zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi
- Tratament de întreţinere.
  - Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăşi 18 milioane U.I.
- Durata tratamentului.
  - Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

- Durata minimă a terapiei, în cazul pacienţilor cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).
- Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere,
- Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronica/smoldering şi ATLL acută):

- Tratament de inducţie:
  - Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puţin 2 luni
- Tratament de menţinere:
  - Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o. /zi - pentru cel puţin 1 an.

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacţii adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
  - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,
  - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidităţi:

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

V. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

4. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:
Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):
Limfomul non-Hodgkin folicular.

III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convenţional (de exemplu asociaţia ciclofosfamidă, prednison, vincristină şi doxorubicină), în funcţie de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

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

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
Reacţii adverse:
- Întrerupere tratament în caz de:
  - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

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

VI. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

5. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esenţială (ET) şi mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:
- Diagnosticul se stabileşte conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaţionale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):
- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 şi linia a-2 a- Trombocitemia esenţială - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internaţional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranţa/rezistenţa la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienţi tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

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

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămâna cu posibilitatea creşterii la 15 MUX3/săptămână

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

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

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacţii adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
  - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,
  - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

6. STADIALIZAREA AFECŢIUNII
Carcinom renal avansat

I. Definiţia afecţiunii
Carcinom renal avansat
Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii şi o prelungire a supravieţuirii la aceşti pacienţi.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)
Carcinom renal avansat

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Schema recomandată de creştere gradată a dozei este:
- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranţa este bună)

Pacienţii care obţin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

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

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

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

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

Reluare tratament (condiţii) - NAVI.

VI. Prescriptori
Medici specialişti oncologie medicală

7. STADIALIZAREA AFECŢIUNII
Melanom malign rezecat chirurgical

I. Definiţia afecţiunii
Melanom malign rezecat chirurgical
Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecţia chirurgicală a melanomului malign prelungeşte perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)
Melanom malign rezecat chirurgical

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenţia chirurgicală. În cazul în care apare intoleranţa la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a

trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:
Reacţii adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidităţi

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

Reluare tratament (condiţii) -NA

VI. Prescriptori
Medici specialişti oncologie medicală.

8. Definiţia afecţiunii
Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

I. Stadializarea afecţiunii
Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm^3.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)
Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Tratament iniţial. La pacienţi de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puţin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi şi, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreţinere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreţinere tolerată de pacient, fără a se depăşi 36 milioane U.I. Pacienţii cu sarcom Kaposi şi SIDA trataţi cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei trataţi cu dozele recomandate.
Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluţia leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidenţiază obişnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienţi au fost trataţi timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puţin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.
Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Un bun control al infecţiei virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluţia cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

V. Criterii de excludere din tratament:
Reacţii adverse

- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidităţi

- Pacienţii co-infectaţi, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică şi deces. Pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic şi/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienţilor care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea şi în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convenţională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VI. Reluare tratament (condiţii) - NA

VII. Prescriptori
Medici din specialitatea hematologie, oncologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
- ALT peste valoarea normală
- virusologic:
- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN - VHB >/= 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal şi viremie VHB > 2000 ui/ml, la iniţierea medicaţiei antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puţin 7 KPa.
- Evaluarea histologică, virusologică şi biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opţiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**
- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Situaţii în care este indicat Entecavir faţă de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situaţii clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m^2, albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializă)

Observaţii

La pacientul cu insuficienţă renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcţie de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Observaţii

În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă şi reacţiile adverse renale frecvente.
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii

- **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă. Doar în situaţii speciale: reacţii adverse, intoleranţă sau contraindicaţii de administrare Entecavir sau Tenofovir.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcţie de clearence-ul la creatinină

Clearence-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienţi naivi la ANN	Pacienţi cu rezistenţă la lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienţi hemodializaţi **) sau dializă peritoneală	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

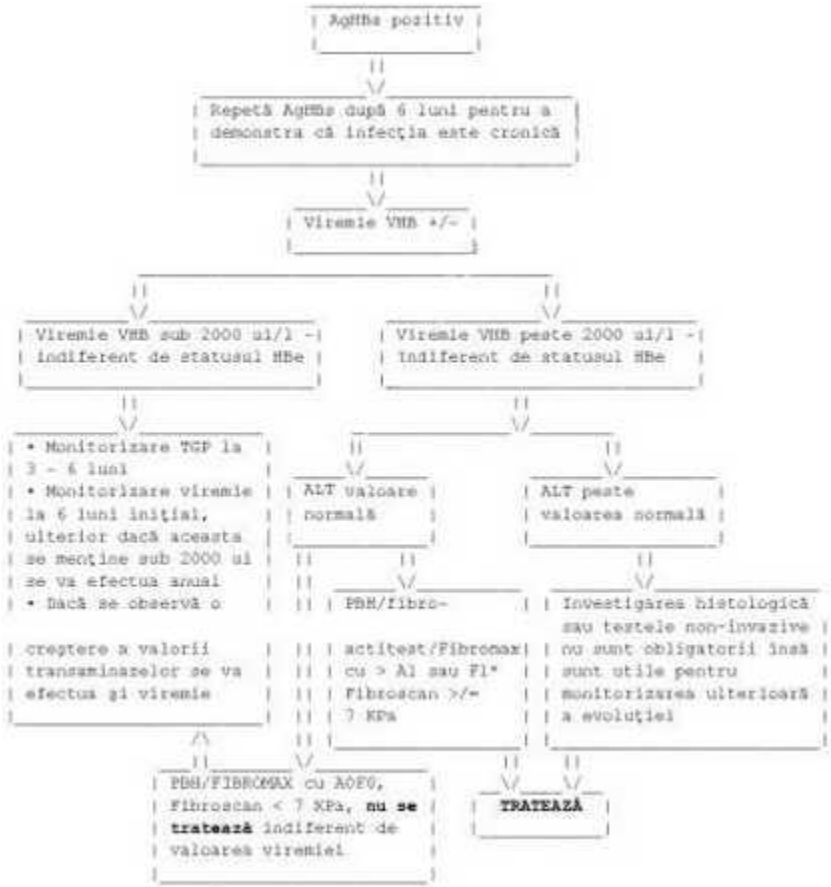
*) la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluţie orală. Dacă soluţia orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spaţierea dozelor
**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă

- **Interferon pegylat α-2a***
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică iniţială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică iniţială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	**Definiţie**
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 1 log10 după 12 spt de terapie

	Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 2 log10 după 24 spt de terapie
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parţial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de terapie
	− pentru pacienţii care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) şi care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale − rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.
	− pentru pacienţii care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) şi care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendinţa la creştere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eşec terapeutic doar situaţia în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puţin de 2 log10 faţă de valoarea anterioară terapiei. − rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir − rezistenţa la tenofovir - deşi nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir
Breakthrough virusologic	creşterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV faţă de nadir

- Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
- ALT
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

- Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:
- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabile
- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă

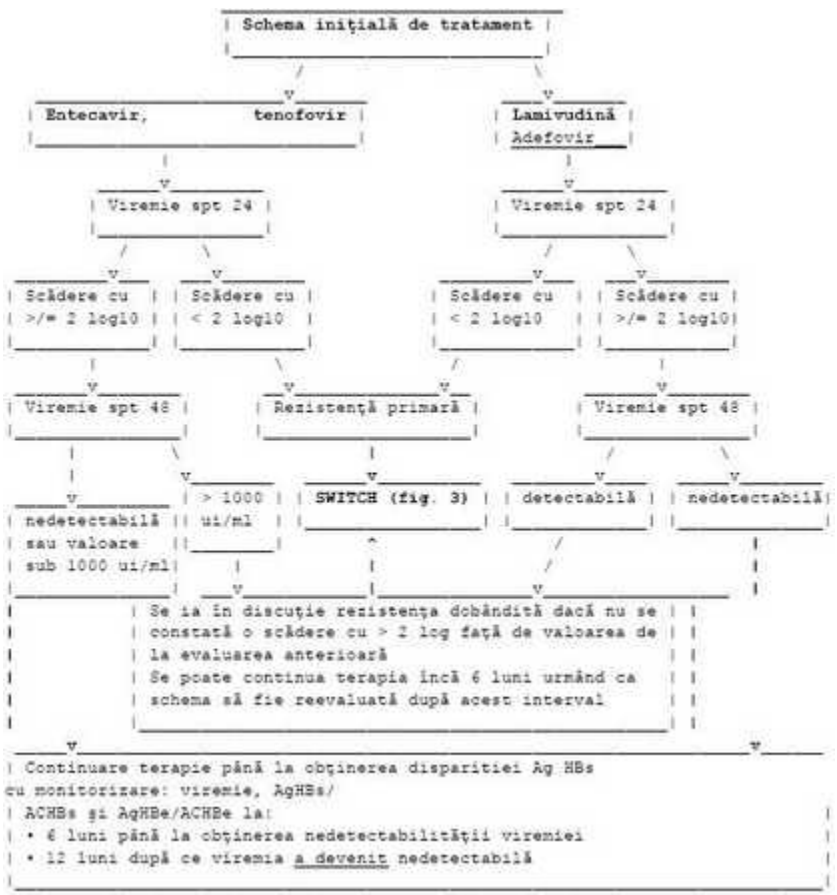
Această evaluare va cuprinde:
- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

- În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariţia Ag HBs

- Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienţii cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obţine ADN-VHB nedetectabil şi seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienţi se poate continua tratamentul până la dispariţia AgHBs.
- Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienţii non-cirotici la care s-au realizat cel puţin 3 ani de supresie virală susţinută şi numai dacă aceşti pacienţi pot fi monitorizaţi foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
- Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.
- Dispariţia AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după şase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariţia sau nu a Ac anti HBs.

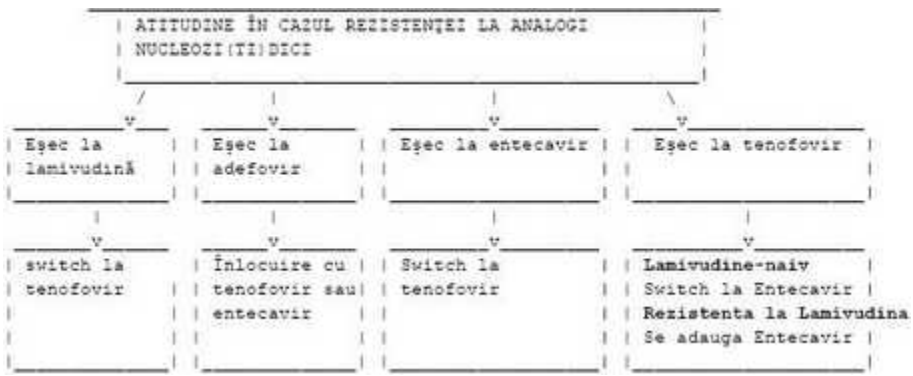
Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici



1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiţie
Lipsa de răspuns	• la pacienţii cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	• scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă de valoarea iniţială după 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	• seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienţii HBe negativi

- **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi Ac HBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 săpt. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt şi la 24 săpt. după terminarea terapiei
- iniţierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de iniţiere (reevaluare histologică, virusologică şi biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

- **Evaluare în timpul terapiei:**

- Urmărire lunară hemoleucograma completă şi ALT, TSH la 3 luni

- **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**

- se va face la 6 luni şi la 12 luni de la sfârşitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum şi evaluarea activităţii necroinflamatorii şi fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de iniţiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Categorii de pacienţi pretrataţi:

I. Pacienţi pretrataţi cu lamivudină
Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienţii naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistenţa la lamivudină)

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi*)
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

- Se adaptează doza la clearence-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*) în cazul pacienţilor cu eşec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecţi, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.

sau

- **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α-2a***
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Pacienţii la care se semnalează eşec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenţei, se vor trata cu:

Opţiuni terapeutice

- **Tenofovir**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
  - În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α-2a*)**
  - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

---

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

II. Pacienţi pretrataţi cu alţi analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).
Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

III. Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**
- Doza recomandată - 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

sau

- **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- **Adefovir**: nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

- **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**

- Doza recomandată - 1 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.

Pacienţii vor fi monitorizaţi atent pentru a depista la timp apariţia unor reacţii adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică şi disfuncţia renală.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecţiei VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât şi cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca şi în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât şi tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleaşi condiţii ca în cazul monoinfecţiei VHB
- Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe şi încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C şi încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecţiei virale B.
- Pacienţii cu Ag HBs negativ şi anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizaţi şi testaţi pentru reactivarea VHB în caz de creştere a transaminazelor.

6. COINFECŢIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecţia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primeşte HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului şi tenofovirului, pentru a nu determina mutaţii de rezistenţă ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de iniţiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active şi pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecţia cu HIV

Opţiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α-2a**
  - Doza recomandată: 180 µg/săptămână,
  - Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei HIV.

Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN-VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir;

- se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirul la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină şi completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECŢIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)

a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă
b. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă şi viremie VHD detectabilă
c. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile

Infecţie VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la aceşti pacienţi; trebuie evaluaţi pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luaţi în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situaţia în care viremia VHB > 2000 ui/ml şi viremie VHD nedetectabilă

Pacienţii co-infectaţi B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi trataţi ca şi pacienţii monoinfectaţi VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidenţierea unei eventuale reactivări a infecţiei VHD.

7.1.b. Terapie în situaţia în care viremia VHB este detectabila sau nedetectabilă şi viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
  - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv/negativ;
  - IgG anti-HVD pozitiv;
  - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
  - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal, viremie VHB şi viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.
- vârsta
  - peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidităţi care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidităţi va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijeşte boala asociată infecţie B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic şi psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opţiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**
  - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
  - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**
- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienţii non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluţie virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 şi 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral şi la care se constată reapariţia viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca şi în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcţie de nivelul de replicare al VHB şi VHD (ca şi la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienţi. Se iniţiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Tuturor pacienţilor ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).
- Pacienţii AgHBs pozitivi candidaţi pt chimio/imunoterapie (pacienţi cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienţi cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienţi cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie

să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei şi 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare;

- Toţi pacienţii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi şi AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puţin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN
- Toţi pacienţii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi şi care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir:**
  - Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani

- Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
- ALT >/= 2 x N
- virusologic:
- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN-VHB >/= 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α-2b*)**
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluţie, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**

Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, şi greutate >/= 35 kg

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Entecavir**

  Copii şi adolescenţi cu greutate de cel puţin 32,6 Kg

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observaţii:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi hepatică
- Deşi Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluţia nu a fost înregistrată în România şi firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricţie de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică iniţială - se va ţine cont de acelaşi algoritm ca şi în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienţii cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activităţii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată menţinerea necroinflamaţiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir şi Tenofovir:

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la fiecare 24 spt până la obţinerea seroconversiei şi a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistenţă primară
- Dacă viremia HBV se menţine la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuţie rezistenţa secundară şi se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei şi 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conţinând interferon

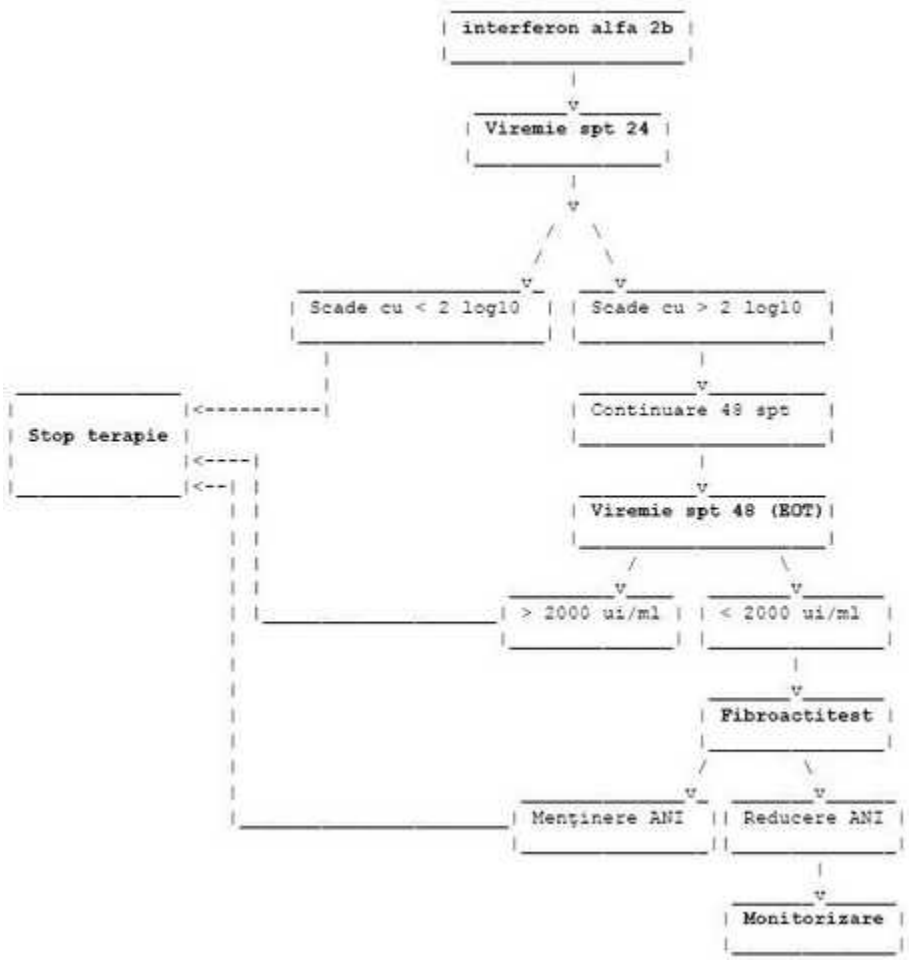

interferon alfa 2b
Viremie spt 24
Scade cu < 2 log10
Scade cu > 2 log10
Stop terapie
Continuare 48 spt
Viremie spt 48 (EOT)
> 2000 ui/ml
< 2000 ui/ml
Fibroactitest
Menţinere ANI
Reducere ANI
Monitorizare

Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

```
                    _____________________________
                    | Schema iniţială de tratament |
                    |_____________________________|
 ___________________________________________________|
|
 ____________v_______________
| Entecavir, Tenofovir |
|_____________________________|
|
 ____________v_______________
|    Viremie spt 24    |
|_____________________________|
            /          \
 _______v_____    __v__________
| Scădere cu |    | Scădere cu |
| >/= 2 log10|    | < 2 log10  |
|____________|    |____________|
          |                  \
 _______v_____________      __v_____________________
| Viremie spt 48        |    | Rezistenţă primară      |
|_______________________|    |_________________________|
         /        \                     |
 ___v_____________  _v_____________  _______v_______
| nedetectabilă    | | > 1000 ui/ml  | | Stop terapie  |
| sau valoare      | |_____________  | |_______________|
| sub 1000 ui/ml|  |           ^
|_____________  | _______v_____________________|_____________________________
|     | Se ia în discuţie rezistenţa dobândită dacă nu se |
|     | constată o scădere cu > 2 log faţă de valoarea de |
|     | la evaluarea anterioară                           |
|     | Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca   |
|     | schema să fie reevaluată după acest interval      |
|     |___________________________________________________|
 _______v_____________________________________________________________________
| Continuare terapie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă |
| 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie,        |
| AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la:                                             |
| • 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei                      |
| • 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă                              |
|_____________________________________________________________________________|
```

În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală şi dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecţia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α-2b**
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

9.7. COINFECŢIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
- ALT >/= 2 x N.
- virusologic:
- AgHBs pozitiv;
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;
- ARN - VHD pozitiv.
- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α-2b**
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

10. Pacienţi cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei.
- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcţia renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir <u>indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB</u>.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

10.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică

- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

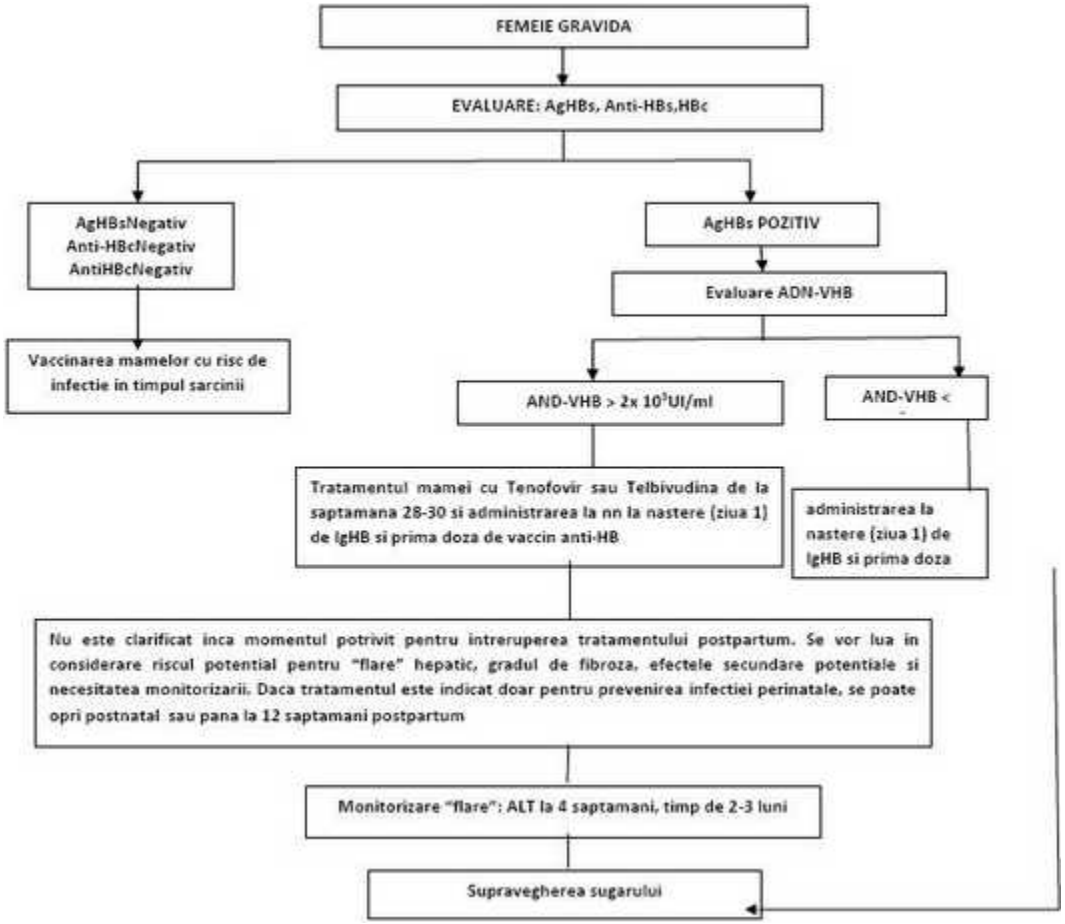
- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;
- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăţilor tratamentului în timpul gravidităţii, teratogenităţii unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilităţii transmiterii infecţiei la făt dar şi asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecţiei la femeia gravidă sunt telbivudina şi tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranţă în sarcină şi barierei genetice înalte.

- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză şi cu valori normale sau uşor crescute ale ALAT şi care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naştere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecţiei cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT şi care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepţia.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neaşteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
    - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit şi tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
    - Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
    - Profilaxia transmiterii infecţiei la făt:
    - Imunizarea pasivă şi activă a nou-născutului la naştere: imunoglobulină HB şi respectiv vaccinare
    - Dacă mama este AgHBs pozitivă şi cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) şi/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă şi pasivă a nou-născutului la naştere.
    - Medicaţia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama doreşte să alăpteze sau până la 3 luni după naştere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naştere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toţi copiii născuţi din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV şi vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni şi la 6 luni după naştere)
- Copiii născuţi din mame AgHBs - pozitive vor fi testaţi pentru AgHBs şi Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECŢIEI CU VHB LA GRAVIDE



12. Medici prescriptori

Iniţierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecţioase, nefrologie (doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică şi pediatrie cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripţia ulterioara va fi efectuată de către medicul care a iniţiat terapia antivirală sau de catre un medic specialist de medicina interna

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicina interna sau medical de familie pot continua prescrierea, în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.