LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 564/499/2021, cu modificarile si completarile ulterioare- mai 2024

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| A001E | ORLISTATUM | B | NU |
| A002C | PALONOSETRONUM | C1 -G10 | NU |
| A004C | ONDASETRONUM, GRANISETRONUM | C1-G10 | * |
| A005E | PARICALCITOLUM | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| A006E | CALCITRIOLUM | C2 -P10 | NU |
| A008E | IMIGLUCERASUM | C1-G29 | NU |
| A010N | COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| A014E | AGALSIDASUM BETA | C2-P6.8 | NU |
| A015E | INSULINUM LISPRO | C2-P5 COD ATC A10AB04 | NU |
| A016E | INSULINUM ASPART | C2 -P5 COD ATC A10AB05 | NU |
| A017E | INSULINUM LISPRO | C2-P5 COD ATC A10AC04 | NU |
| A018E | INSULINUM ASPART | C2-P5 COD ATC A10AD05 | NU |
| A019E | INSULINUM GLULIZINA | C2-P5 | NU |
| A020E | PIOGLITAZONUM | C2 -P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A021E | ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) | B | DA |
| A022E | SITAGLIPTINUM | C2 -P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A023E | INSULINUM DETEMIR | C2-P5 | NU |
| A024E | INSULINUM GLARGINE | C2-P5 | NU |
| A025E | COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A029E | INSULINUM LISPRO | C2-P5 COD ATC A10AD04 | NU |
| A030Q | AGLUCOSIDASUM ALFA | C2-P6.9 | NU |
| A04AA55 | COMBINAŢII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)" | C1-G10 | NU |
| A05AA04 | ACID OBETICHOLICUM | C1-G6 | NU |
| A09AA02 | PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE) | A | DA |
| A10AD06 | COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART | C2-P5 | NU |
| A10AE06 | INSULINUM DEGLUDEC | C2-P5 | NU |
| A10AE54 | COMBINATII (INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM) | C2-P5 | NU |
| A10AE56 | COMBINATII INSULINUM DEGLUDEC+LIRAGLUTIDUM | C2-P5 | NU |
| A10BD07 | COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM) | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BD08 | COMBINAŢII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN) | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BD10 | COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentraţia 2,5 mg/1000 mg | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BD15 | COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM) | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BD20 | COMBINAŢII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM | C2-P5 | DA,în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BD21 | COMBINAŢII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM) | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BD24 | COMBINAŢII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM | C2-P5 | DA,în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BH02 | VILDAGLIPTINUM | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BH03 | SAXAGLIPTINUM | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BJ01 | EXENATIDUM | C2-P5 | DA, doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BJ02 | LIRAGLUTIDUM | C2- P5 | DA, doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BJ05 | DULAGLUTIDUM | C2-P5 | DA, doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BJ06 | SEMAGLUTIDUM | C2-PNS5 | DA, doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BK01-03 | INSUFICIENTA CARDIACA CRONICA (DAPAGLIFLOZINUM,EMPAGLIFLOZINUM) | C1-G1 | DA, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală |
| A10BK03 | EMPAGLIFLOZINUM | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BX09 | DAPAGLIFLOZINUM | C2-P5 | DA, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A10BX10 | LIXISENATIDUM | C2-P5 | DA, doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală |
| A11DA03 | BENFOTIAMINUM | D | DA(si initiere) |
| A11DBN1 | COMBINATII | D | DA(si initiere) |
| A16AA04 | MERCAPTAMINUM | C2-P6.27 | NU |
| A16AA07 | METRELEPTINUM | C1-G22 | NU |
| A16AB03 | AGALSIDASUM ALFA | C2-P6.27 | NU |
| A16AB09 | IDURSULFASE | C2-P6.12 | NU |
| A16AB10 | VELAGLUCERASE ALFA | C1-G29 | NU |
| A16AB12 | ELOSULFASE ALFA | C2-P6.26 | NU |
| A16AB15 | VELMANAZA ALFA | C2-P6.27 | NU |
| A16AB17 | CERLIPONASUM ALFA | C2-P6.27 | NU |
| A16AX03 | NATRII PHENYLBUTYRATE | C1-G22 | NU |
| A16AX06 | MIGLUSTAT | C1-G29 | NU |
| A16AX07 | PLERIXAFOR | C2-P9.1 | NU |
| A16AX07S | SAPROPTERINUM | C2-P6.18 | NU |
| A16AX08 | TEDUGLUTIDUM | C1-G31a | NU |
| A16AX09 | GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS | C1-G22 | NU |
| A16AX10 | ELIGLUSTAT | C1-G29 | NU |
| A16AX14 | MIGALASTATUM | C2-PNS 6.8 | NU |
| A16AX16 | GIVOSIRAN | C1-G22 | NU |
| A16AX18 | LUMASIRANUM | C1-G25 | NU |
| AE01E | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT | C2-PNS5 | |
| B008D | PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR | B, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin, tinzaparin, fondaparinux | DA |
| B009I | CLOPIDOGRELUM | B si C1-G3 | DA |
| B009N | EPOETINUM BETA | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| B010N | EPOETINUM ALFA | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| B011N | DARBEPOETINUM ALFA | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| B013K | MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE (FILGRASTIM) | C1-G4, G7 | * |

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| B014I | SULODEXIDUM | B | DA |
| B015D | EPTACOG ALFA ACTIVATUM | C2-P6.1 | NU |
| B016I | DIOSMINUM | D | DA (si initere) |
| B01AC21-HTAP | TREPROSTINILUM | C2-P6.3 | NU |
| B01AC21-HTAPCT | TREPROSTINILUM | C2-P6.3 | NU |
| B01AC24 | TICAGRELOR | C1-G3 | DA |
| B01AC27 | SELEXIPAGUM | C2-P6.3 | NU |
| B01AE-B01AF | ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC) | B | DA, in dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală, cu exceptia cazurilor de prevenire a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului |
| B01AX07 | CAPLACIZUMABUM | C2-P6.27 | NU |
| B02AB02 | INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA | C1-G31H | NU |
| B02BD02 | RURIOCTOCOG ALFA PEGOL | C2- P6.27 | NU |
| B02BD02-Turoctocog | TUROCTOCOG ALFA PEGOL | C2-P6.27 | NU |
| B02BD14 | SUSOCTOCOG ALFA | C2-P6.1 | NU |
| B02BX04 | ROMIPLOSTINUM | C2-P6.17 | NU |
| B02BX05 | ELTROMBOPAG | C2 -P6.17 | NU |
| B02BX05-AAS | ELTROMBOPAG | C2-P3 | NU |
| B02BX06 | EMICIZUMAB | C2-P6.27 | NU |
| B03XA03 | EPOETINUM ZETA | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| B03XA03M | METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETIN BETA | C1-G25 si C2 -P10 | NU |
| B03XA06 | LUSPATERCEPT | C2 P6.1 | NU |
| B03XA06-SMD | LUSPATERCEPT | C2-P3 | NU |
| B06AC01 | INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ | C2-P6.22 | DA, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE |
| B06AC02 | ICATIBANTUM | C2-P6.22 | Da (si initiere pe baza scrisorii medicale de la Centrul de referinta/ Pilot de AEE) |
| B06AC04 | CONESTAT ALFA | C2-P6.22 | DA,pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. |
| B06AC05 | LANADELUMABUM | C2-P6.22 | DA,pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE |
| BD01D | HEMOFILIA A si B si BOALA VON WILLEBRAND | C2-P6.1 | NU |
| C002I | ALPROSTADILUM | A | NU |
| C003I | IVABRADINUM | B | DA (si initiere) |
| C004I | ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI | D | DA |
| C005I | SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ | C1-G1 | DA |
| C008N | IRBESARTANUM | C1-G25 | NU |
| C02KX02 | TAFAMIDIS | C2-P6.5.3 | NU |
| C03XA01 | TOLVAPTAN | C1-G25 | NU |
| C07AA05 | PROPRANOLOLUM (soluţie orală) | C3 | DA |
| C07FX05 | COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) | B | DA |
| C09BB02 | COMBINAŢII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM) | B | DA(si initiere) |
| C09DB05 | COMBINAŢII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM) | B | DA(si initiere) |
| C09DX04 | SACUBITRILUM/VALSARTANUM | C1-G1 | DA |
| C10AX13 | EVOLOCUMAB | C1-G22 | DA |
| C10AX14 | ALIROCUMABUM | C1-G22 | DA |
| C10BA05 | COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM) | B | DA (si initiere) |
| C10BA06 | COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM) | B | DA (si initiere) |
| C10BX13 | COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM) | B | DA (si initiere) |
| CI01I | BOSENTANUM | C2-P6.16 | NU |
| CI01I-HTP | Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT | C2-P6.3 | NU |
| D002L | ACITRETINUM | B | NU |
| D11AH05-A | DUPILUMABUM | C1-G31H | DA, 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. |
| D11AH-L04AA | DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM**1Ω ŞI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω | C1-G31G | NU |
| G001C | CABERGOLINUM | C1-G22 | DA |
| G002N | ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST | B | DA |
| G003N | FOLLITROPINUM ALFA | B | NU |
| G004N | GANIRELIXUM | B | NU |
| G005N | LEVONORGESTRELUM | B | NU |
| G006N | LUTROPINA ALFA | B | NU |
| G007N | TIBOLONUM | B | DA |
| G008N | FOLLITROPINUM BETA | B | NU |
| G009N | SOLIFENACINUM SUCCINAT | B | DA |
| G010N | TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM | B | * |
| H003N | CINACALCET HIDROCLORID | C2-P10 | NU |
| H004E | CETRORELIXUM | B | NU |
| H005E | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM | C1-G22 | DA |
| H006C | TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ | C1-G22 | NU |
| H006E | DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ŞI LA ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE | A | NU |
| H011Q | SOMATROPINUM | C2-P6.7 | NU |
| H01AC03 | MECASERMINUM | C3 | NU |
| H01CB05 | PASIREOTIDUM | C1-G22 | NU |
| H05AA02 | TERIPARATIDUM | C1-G22 | NU |
| H05AA03 | PARATHYROID HORMONE | C1-G22 | NU |
| J001G | IMUNOGLOBULINĂ NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ | C2- P1A, P6.5.1, P6.15, P9.1, P9.4 | NU |
| J002N | RIBAVIRINUM | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |
| J003N | PEGINTERFERONUM ALFA 2B | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |
| J004N | PEGINTERFERONUM ALFA 2A | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| J005N | LAMIVUDINUM | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |
| J006N | INTERFERONUM ALFA 2B | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |
| J007N | INTERFERONUM ALFA 2A | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |
| J008N | ENTECAVIRUM | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice | NU |
| J009N | ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM | C1-G4 si G7 doar pentru pacienţii cu | NU |
| J010D | CASPOFUNGINUM | C1-G10, C2 - P1 si P9 | * |
| J012B | VORICONAZOLUM | C1-G10, C2 - P1 si P9 | * |
| J01XB01 | COLISTIMETAT DE SODIU | C2-P6.4 | DA |
| J02AB02 | KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG) | C1-G22 | NU |
| J02AC05 | ISAVUCONAZOLUM | C2- P1A, P9.1-P9.7, C3 | DA, pentru formele cu administrare orala |
| J05AP | Hepatită cronică şi Ciroză hepatică cu VHC, cu medicamente cu acţiune antivirală directă (interferon-free) | C1-G4 si G7 | NU |
| J05AP56 | SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM | C1-G4,G7 | NU |
| J05AX12 | DOLUTEGRAVIRUM | C2-P1.A | NU |
| J05AX18 | LETERMOVIRUM (forma orală) | C2-P9.1, P9.7 | DA, in P9.7 in baza scrisorii medicale emise de medicul specialist din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular |
| J06BA01 | IMUNOGLOBULINA UMANA NORMALA | C2- P1A, P6.5.1, P6.15, P9.1, P9.4 | NU |
| J06BB16 | PALIVIZUMABUM | C3 | DA |
| J07AH08-09 | VACCIN MENINGOCOCIC | E-E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportarii RAPI |
| J07AJ52 | VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR | E-E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării |
| J07AL02 | DCI VACCIN PNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC | E-E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportarii RAPI |
| J07BB02-03 | DCI VACCIN GRIPAL | E | DA |
| J07BC01 | VACCIN HEPATITIC B | E-E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportarii RAPI |
| J07BD52 | VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR) | E-E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportarii RAPI |
| J07BK01 | VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT | E-E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportarii RAPI |
| J07BM03 | VACCIN PAPILOMAVIRUS | E-E1 si E2 | DA(si initiere), în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, care deţin cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportarii RAPI |
| L001C | ACIDUM CLODRONICUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L001G | MITOXANTRONUM | C1-G14 | * |
| L002G | SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR | C2-P4 | NU |
| L004C | BEVACIZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L008C | IMATINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L012C | BORTEZOMIBUM | C2-P3 | NU |
| L014AE | FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ | C2-P6.20 | NU |
| L014C | RITUXIMABUM (original si biosimilar) | C2-P3 | NU |
| L015D | ANAGRELIDUM | C1-G10 | NU |
| L016C | INTERFERON ALFA 2B | C2-P3 | NU |
| L01AA09 | BENDAMUSTINUM | C2-P3 | NU |
| L01BB06 | CLOFARABINUM | C2-P3 | NU |
| L01BB07 | NELARABINUM | C2-P3 | NU |
| L01BC07 | AZACITIDINUM | C2-P3 | NU |
| L01BC08 | DECITABINUM | C2-P3 | NU |
| L01BC59 | COMBINATI (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) | C2-P3 | NU |
| L01CD01 | PACLITAXELUM (concentraţia 5 mg/ml) | C2-P3 | NU |
| L01CD04 | CABAZITAXELUM | C2-P3 | NU |
| L01CX01 | TRABECTEDINUM | C2-P3 | NU |
| L01ED04 | BRIGATINIBUM | C2-P3 | DA |
| L01EE04 | SELUMETINIB | C1-G12 | NU |
| L01EJ02 | FEDRATINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01EK03 | TIVOZANIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01EL02 | ACALABRUTINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01FD04 | TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM | C2-P3 | NU |
| L01FX02 | GEMTUZUMAB OZOGAMICIN | C2-P3 | NU |
| L01FX09 | MOGAMULIZUMAB | C2-P3 | NU |

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| L01FX25 | MOSUNETUZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC02 | RITUXIMABUM | C1-G17 | NU |
| L01XC08 | PANITUMUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC10 | OFATUMUMAB | C2-P3 | NU |
| L01XC11 | IPILIMUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC11-17 | DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB | C2-P3 | NU |
| L01XC12 | BRENTUXIMAB VEDOTIN | C2-P3 | NU |
| L01XC13 | PERTUZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC14 | TRASTUZUMAB EMTANSINE | C2-P3 | NU |
| L01XC15 | OBINUTUZUMAB | C2-P3 | NU |
| L01XC16 | DINUTUXIMAB BETA | C2-P3 | NU |
| L01XC17 | NIVOLUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC18 | PEMBROLIZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC19 | BLINATUMOMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC21 | RAMUCIRUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC24 | DARATUMUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC26 | INOTUZUMAB OZOGAMICIN | C2-P3 | NU |
| L01XC28 | DURVALUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC31 | AVELUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC32 | ATEZOLIZUMAB | C2-P3 | NU |
| L01XC33 | CEMIPLIMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC37 | POLATUZUMAB VEDOTIN | C2-P3 | NU |
| L01XE02 | GEFITINIBUM | C2-P 3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE06 | DASATINIB | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE07 | LAPATINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE08 | NILOTINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE10 | EVEROLIMUS (VOTUBIA) | C2-P6.19 | NU |
| L01XE10A | EVEROLIMUS | C2-P3 | DA, medicii de familie desemnati |
| L01XE11 | PAZOPANIB | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE12 | VANDETANIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE13 | AFATINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE14 | BOSUTINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE15 | VEMURAFENIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE16 | CRIZOTINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE17 | AXITINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE18 | RUXOLITINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE21 | REGORAFENIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE23 | DABRAFENIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE23-25 | DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE24 | PONATINIB | C2-P 3 | NU |
| L01XE26 | CABOZANTINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE27 | IBRUTINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE28 | CERITINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE31 | NINTEDANIBUM (OFEV) | C1-G31h | NU |
| L01XE33 | PALBOCICLIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE35 | OSIMERTINIB | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE36 | ALECTINIB | C2-P3 | NU |
| L01XE39 | MIDOSTAURINUM | C2-P3 | NU |
| L01XE42 | RIBOCICLIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE44 | LORLATINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE50 | ABEMACICLIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE54 | GILTERITINIB | C2-P3 | NU |
| L01XX19 | IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL) | C2-P3 | NU |
| L01XX24 | PEGASPARGASUM | C2-P3 | NU |
| L01XX27 | ARSENICUM TRIOXIDUM | C2-P3 | NU |
| L01XX41 | ERIBULINUM | C2-P3 | NU |
| L01XX42 | PANOBINOSTATUM | C2-P3 | NU |
| L01XX44 | AFLIBERCEPTUM | C2-P3 | NU |
| L01XX45 | CARFILZOMIBUM | C3- P3 | NU |
| L01XX46 | OLAPARIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XX50 | IXAZOMIB | C2-P3 | NU |
| L01XX52 | VENETOCLAX | C2-P3 | NU |
| L01XX63 | GLASDEGIB | C2-P3 | NU |
| L01XX71 | TISAGENLECLEUCEL | C2-P3 | NU |
| L01XY02 | PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L020F | BUPROPIONUM | B | DA |
| L022B | EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ | C1-G10 | NU |
| L025C | CYPROTERONUM | C1-G10 | NU |
| L026C | TRASTUZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L02BB04 | ENZALUTAMIDUM | C2-P 3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| L02BB05 | APALUTAMIDUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L02BX03 | ABIRATERONUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L031C | ERLOTINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L033C | TRASTUZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L034K | BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ | C1-G31.A | NU pentru medicatia biologica. DA (DOAR TERAPIA STANDARD LA INDICATIA MEDICULUI SPECIALIST) |
| L037C | CETUXIMABUM | C2-P3 | NU |
| L038C | SORAFENIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L039C | LEUPRORELINUM | B si C2-P3 | NU pentru sublista B; DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, pentru C2-P3 |
| L039M | ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1], ABATACEPTUM**[1], TOCILIZUMABUM**[1], GOLIMUMABUM**[1] | C1-G31E | NU |
| L03AA14 | LIPEGFILGRASTIMUM | C2-P3 | NU |
| L03AB15 | ROPEGINTERFERON ALFA-2B | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L03AX03 | VACCIN BCG | C2-P3 | NU |
| L040C | GOSERELINUM | B si C2-P3 | NU pentru sublista B; DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, pentru C2-P3 |
| 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 | C1-G31C | NU |
| L041M | SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ŞI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1Ω ŞI SINTETICI ŢINTIŢI: UPADACITINIBUM**1Ω | C1-G31D | NU |
| L042C | SUNITINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| 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**1ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIBUM**1, TOFACITINIBUM**1, UPADACITINIBUM**1, FILGOTINIBUM**1 | C1-G31B | NU |
| L044L | PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ | C1-G31F | DA,pe baza scrisorii medicale |
| L047E | TRIPTORELINUM | B | NU endiometrioza; DA, pentru pubertatea precoce |
| L048C | FLUDARABINUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, entru formele cu administrare orala |
| L04AA10 | SIROLIMUS | C2-P6.28 | DA |
| L04AA25-HPN | ECULIZUMABUM-HEMOGLOBINURIE PAROXISTICA NOCTURNA(HPN) | C2-P6.30 | NU |
| L04AA25-SHUa | ECULIZUMABUM-SINDROM HEMOLITIC UREMIC ATIPIC(SHUa) | C2-P6.30 | NU |
| L04AA26-51 | LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**1, ANIFROLUMABUM**1 | C1-G17 | NU |
| L04AA43-HPN | RAVULIZUMABUM | C2-P6.30 | NU |
| L04AA43-SHUa | RAVULIZUMABUM | C2-P6.30 | NU |
| L04AC07 | TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg) | C1-G31B | NU |
| L04AC08 | CANAKINUMABUM | C1-G31I | NU |
| L04AC11 | SILTUXIMABUM | C2-PNS 6.25 | NU |
| L04AX02 | TALIDOMIDUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L04AX04 | LENALIDOMIDUM | C2-P3 | NU |
| L04AX06 | POMALIDOMIDUM | C2-P3 | NU |
| L04AX08 | DARVADSTROCEL | C2-P6.27 | NU |
| L050C | INTERFERONUM ALFA 2A | C2-P3 | NU |
| LB01B | HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB | C1-G4,G7 | DA, pentru analogi nucleotidici/nucleozidici |
| M003M | OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM**; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM(Prolia)**; TERIPARATIDUM**(original si biosimilar) | C2-P7(eliberare prin farmaciile cu circuit inchis ale unitatilor sanitare cu paturi prin care se deruleaza programul) | NU |
| M01AE52 | COMBINATII(NAPROXENUM+ESOMEPRAZOLUM) | B | DA (si initiere) |
| M03BX04 | TOLPERISONUM | D | DA,in dozele si pe durata mentionate in scrisoarea medicală |
| M05BX04 | DENOSUMAB (PROLIA) | C1-G22 | NU |
| M05BX04 | DENOSUMAB (XGEVA) | C2-P3 | NU |
| M05BX05 | BUROSUMABUM | C1-G22 | NU |
| M09AX01 | ACIDUM HIALURONICUM | D | NU |
| M09AX03 | ATALUREN | C2- P6.21 | NU |
| M09AX07 | NUSINERSENUM | C2-P 6.24 | NU |
| M09AX09 | ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC | C2-P6.24 | NU |
| M09AX10 | RISDIPLAMUM | C2-P6.24 | NU |
| N001F | MEMANTINUM | C1-G16 | DA |
| N0020F | ATOMOXETINUM | C1-G15 | DA |
| N0021F | METHYLFENIDATUM | C3 | DA |
| N0026G | ROTIGOTINUM | C1-G12 | DA |
| N002F | MILNACIPRANUM | B si C1-G15 | NU |
| N003F | OLANZAPINUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| N004F | RISPERIDONUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| N005F | QUETIAPINUM | C1-G15 | DA |
| N006F | AMISULPRIDUM | C1-G15 | DA |
| N007F | ARIPIPRAZOLUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| N008F | CITALOPRAMUM | A si C1-G15 | DA |
| N009F | ESCITALOPRAMUM | B si C1-G15 | DA |
| N010F | TRAZODONUM | B si C1-G15 | DA; medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu |
| N011F | TIANEPTINUM | B si C1-G15 | DA |
| N012F | LAMOTRIGINUM | C1-G11, G15 | DA |
| N013F | VENLAFAXINUM | C1-G15 | DA |
| N014F | DULOXETINUM | B si C1-G15 | DA |
| N015F | FLUPENTIXOLUM | C1-G15 | NU |
| N016F | CLOZAPINUM | C1-G15 | NU |
| N017F | SERTINDOL | C1-G15 | NU |
| N018F | ZIPRASIDONUM | C1-G15 | DA |
| N019F | ZUCLOPENTHIXOLUM | C1-G15 | DA, cu exceptia formelor parenterale cu eliberare prelungita |
| N020G | DONEPEZILUM | C1-G16 | DA |
| N021G | RIVASTIGMINUM | C1-G16 | DA |
| N022G | GALANTAMINUM | C1-G16 | DA |
| N024G | RILUZOLUM | C2-P6.5.2 | NU |
| N025G | PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ | | * |
| N026F | HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ | B | DA |
| N028F | PALIPERIDONUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| N02CD02 | GALCANEZUMABUM | A | NU |
| N030C | DURERE CRONICĂ DIN CANCER | | * |
| N032G | PREGABALINUM | B | * |
| N03AX17 | STIRIPENTOLUM | C1-G11 | DA |
| N03AX23 | BRIVARACETAMUM | C1-G11 | DA |
| N04BC07 | APOMORFINUM | C1-G12 | NU |
| N05AX15 | CARIPRAZINUM | C1-G15 | DA, pot continua prescrierea pe o perioada de 3 luni, conform scrisorii medicale eliberate de medicul |
| N06AX26 | VORTIOXETINUM | C1-G15 | DA, pot continua prescrierea pe o perioada de 3 luni, conform scrisorii medicale eliberate de medicul |
| N06AX27 | ESKETAMINUM | C2-P11.2 | NU |
| N06BX13 | IDEBENONUM | C2-P6.23 | NU |
| N07XX06 | TETRABENAZINUM | C1-G12 | NU |
| N07XX07 | FAMPRIDINE | A | NU |
| N07XX11 | PITOLISANTUM | C1-G12 | NU |
| N07XX12 | PATISIRANUM | C2-P6.27 | NU |
| NG01G | PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI | C1-G11 | * |
| R001E | ERDOSTEINUM | D | DA (si initiere la copii peste 15 kg) |
| R03AC13 | FORMOTEROLUM | B | DA |
| R03AC18 | INDACATEROLUM | B | DA |
| R03AL04 | COMBINATII(INDACATEROLUM+GLICOPIRONIUM) | B | DA |
| R03AL05 | COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT) | B | DA |
| R03AL06 | COMBINATII(TIOTROPIUM+OLADATEROLUM) | B | DA |
| R03AL09 | BECLOMETASONUM+FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIU BROMIDUM | B | DA,în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală |
| R03AL11 | FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM | B | DA,în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală |
| R03BB06 | GLICOPIRONIUM | B | DA |
| R03DX05 | OMALIZUMABUM | A | NU |
| R03DX05-UCS | URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ – TERAPIE BIOLOGICĂ | A | DA, doar in perioadele dintre evaluari dar nu poate face evaluarea sau prescriptia din momentul evaluarii |
| R03DX10 | BENRALIZUMABUM | A | NU |
| R07AX02 | IVACAFTORUM | C2-P6.4 | DA,în baza scrisorii medicale |
| R07AX30 | LUMACAFTORUM+IVACAFTORUM | C2-P6.4 | DA,în baza scrisorii medicale |
| R07AX32 | IVACAFTORUM+TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM | C2-P6.4 | DA,în baza scrisorii medicale |
| S01EE05 | TAFLUPROSTUM | C1-G26 | DA |
| S01LA04 | RANIBIZUMABUM | C1-G26 | NU |

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| S01LA05 | AFLIBERCEPTUM | C1-G26 | NU |
| S01LA06 | BROLUCIZUMABUM | C1-G26 | NU |
| S01XA18 | CICLOSPORINUM | C1-G26 | DA |
| V001D | DEFEROXAMINUM | C1-G10 si C2-P6.1 | NU |
| V002D | DEFERASIROXUM | C1-G10 si C2-P6.1 | NU |
| V003D | SEVELAMER | C2-P10 | NU |
| V004N | AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE | C1-G25 | NU |
| V03AE05 | OXIHIDROXID SUCROFERIC | C2-P10 | NU |

* protocolul terapeutic nu contine capitolul "medici prescriptori"

**DCI: ORLISTATUM**

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

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

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.
Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.
Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.
În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.
Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cca 30%.
Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardiovascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).
Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.
Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

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

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

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn,

artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC ≥ 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.
C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.
D. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.
E. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.
F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).
G. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

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

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:
   a. Vârstă
   b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri
   c. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold

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

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:**
- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobină glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;
- EKG, consult cardiologic;
- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;
- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

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

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

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

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

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.
Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.
Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.
Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.
În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.
Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

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

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

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

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

repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

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

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

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

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

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:
   - afectare renală;
   - afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
   - afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);
   - afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).
   - pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2
3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate
4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului
5. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare
6. Încheierea a 12 luni de tratament.

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

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

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

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

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

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

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

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC ≥ 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.
B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.
C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.
D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.
E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.
F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).
G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.
H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

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

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

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

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

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

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

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

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

B. Prezenţa comorbidităţilor sau a complicaţiilor:

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

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),
D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

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

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).
Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).
Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.
Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.
Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.
În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.
Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

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

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

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**
La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

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

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

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

**4. Procedura de avizare a terapiei:**
La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.
Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

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

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

# DCI: PALONOSETRONUM

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

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

**II. Stadializarea afecţiunii**: EMESIS-UL

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

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

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

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

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

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

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

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

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

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

**VII. Reluare tratament** (condiţii) – NA

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

# DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

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

**GREAŢA**

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

**VOMA**

**Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.**

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

8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

↓

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

↓

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

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

| **CAUZA** | **Medicament I alegere** | **Medicament a II-a alegere** |
|---|---|---|
| Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.) | Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA<br>Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc | Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara |
| Chimioterapie | Ondasetron 8 mg bd/tds./po<br>Granisetron 1 - 2 mg.po.sc/zi<br>Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd. | Metoclopramid<br>10 - 20 mg.tds.po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA. |
| Radioterapie | Ondasetron 8 mg.bd/tds./po sau<br>Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd | Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd. |

| | | |
|---|---|---|
| Hipertensiune intracraniană | Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd<br><br>Ciclizina 50 mg.tds.sc | Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara |
| Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie) | Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA | Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara |
| Staza gastrică<br><br>Ileus dinamic (ocluzie funcţională) | Metoclopramid<br><br>10 - 20 mg.tds.po/sc | Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium - tb 10 mg) |
| Ocluzie gastrointestinală | Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc. - utilă în ocluzii înalte<br><br>SAU<br><br>Haloperidol 3 - 5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase;<br><br>+/- Dexametazona 8 mg./zi sc. | Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc |
| Frică/Anxietate (Greaţă anticipatorie) | Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl | Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd<br><br>Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara |
| Greaţă la mişcare | Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc, po | Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h |

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

**I. Indicaţie terapeutică:**

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

**II. Stadializarea afecţiunii: EMESIS-UL**

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

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

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

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

Doza: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg/0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.
Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron

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

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

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

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

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - NA

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

# DCI: PARICALCITOLUM

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

### 1. Indicaţii

Paricalcitolum este recomandat în:

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

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

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

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

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

### 2. Tratament

**Obiectivul tratamentului**

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

**Doze**

**Doza de iniţiere:**

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
   a. iPTH > 500 pg/mL: 2 µg/zi sau 4 µg x 3/săptămână;
   b. iPTH ≤ 500 pg/mL: 1 µg/zi sau 2 µg x 3/săptămână.

2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă):
   a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,
   sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în µg) x 3 pe săptămână.

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

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

**Ajustarea dozei:**
1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;
b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână;
c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;
d. dacă scade sub sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creste din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;
b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare până se obţine reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 µg x 3/săptămână;
c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare;
d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:
1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;
b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului;
d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele de referinţă normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

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

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariţiei hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).
Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează şi iPTH creşte din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
   a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;
   b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
   c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

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

**Prescriptori**
Medici din specialitatea nefrologie.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 299, cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM**

## I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)

Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitiva (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

## II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitiva) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definitiilor de mai jos).

Diagnosticul CBP stabilit pe existenta a cel putin 2 din 3 criterii:

1. Cresterea cronica si persistenta (>6luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienti cu examinare ecografica normala a cailor biliare
2. AMA pozitiv la imunofluorescenta cu un titru >1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi
3. Histologie hepatica ce deceleaza colangita obstructivă nonsupurativă si distugerea căilor biliare interlobulare

Definitia raspunsului inadecvat la UDCA:

- Pacientul a primit UDCA in doza 13-15mg/kg/zi timp de 12 luni in doza constanta si stabila si prezinta una din urmatoarele caracteristici:
  - ALP > 1,5 * valoarea normala
  - Bilirubina totala > valoarea normala

Definitia intolerantei la UDCA: existenta reactiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibila sau neexplicata; prurit sever

## III. Criterii de excludere/contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
2. Obstrucție biliară documentata imagistic
3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de inițierea tratamentului.

## IV. Evaluarea preterapeutica

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat și cunoscut stadiul bolii hepatice.

În acest sens pacientii trebuie sa efectueze:

1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):
   - Punctie biopsie hepatica
   - Elastografie hepatica (evaluata prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)
2. Ecografie abdominala (pentru diagnosticul diferential colestaza intra vs extrahepatica)
3. Testarea serologica
   - AMA sau ANA specific CBP (margini perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescenta >1/40)
   - AMA-M2 pozitiv prin testare ELISA
   - Ac anti gp210 sau anti-sp100 sau anti-centromer pozitivi prin teste ELISA

4. Determinarea serica a IgM, fosfatazei alcaline, GGT, AST, ALT, bilirubina totala si directa, albumina, INR, creatinina, hemograma, calculul scorului Child-Pugh in cazul diagnosticului de ciroza hepatica
5. Colangio-IRM pentru a exclude colangita sclerozanta primitiva sau alte cauze de colestaza

Medicul prescriptor trebuie sa evalueze si eventuala co-existenta unor afectiuni hepatice associate care ar putea influenta raspunsul terapeutic - overlap cu hepatita autoimuna sau colangita sclerozanta primitiva, infectii virale B/C, boala Wilson, hemocromatoza, boala alcoolica hepatica, deficit de alpha 1 antitripsina.

Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie inițiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.

## V. Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticolic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

*Gestionarea şi ajustarea dozei în caz de prurit sever*

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice. Pentru pacienți care prezintă intoleranță severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:

Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:

- 5 mg o dată la două zile, pentru pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi
- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți care nu tolerează 10 mg o dată pe zi

- Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
- Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obține răspunsul optim.

*Co-administrarea de rășini care leagă acizii biliari*

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

*Reacții adverse hepatotoxice*

S-au observat creșteri de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) la pacienții care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice și simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar și în prima lună de tratament. Reacțiile adverse hepatotoxice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficienta hepatică gravă și deces în cazul unei frecvențe mai mari de administrare a

acidului obeticolic decât cea recomandată in cazul pacienților cu scădere moderată sau severă a funcției hepatice.

După inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie monitorizați pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator și clinice **și se oprește definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienții care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.**

*Pruritul*
Cel mai frecvent si relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a carui frecventa si severitate depinde de doza de OCA.
Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliary (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5mg si ulterior cresterea la 10mg sugerand ca apare acomodarea pruritului cu titrarea progresiva a dozei.

## VI. Perioada de administrare și monitorizarea tratamentului

Tratament cronic.
Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacientii cu ciroza hepatica clasa Child Pugh A, la 6 luni pacientii cu F0-F3 si apoi anual.

Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidențiază agravarea funcției hepatice și/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroza hepatica clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizați mai atent la o luna de la initierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.

## VII. Întreruperea tratamentului

Se oprește tratamentul la pacienții cu CBP și cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.
Se oprește definitiv tratamentul la pacienții care, după inițierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C .

## VII. Prescriptori

1. Iniţierea se face de către medicii din specialităţile gastroenterologie.
2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile gastroenterologie si medicina interna.”

# DCI: CALCITRIOLUM

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

**Indicaţii**

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25$(OH)_2$D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (≤ 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (≤ 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (≤ 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (≤ 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

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

**Doze**

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 µg/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:

a. 1,5 - 4,5 µg/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

b. 3 - 12 µg/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;
c. 9 - 21 µg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;
b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;
c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;
d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;
b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 µg la o administrare;
c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă;
d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);
b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);
c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);
b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
d. aluminemia creşte este peste 60 µg/L;
e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

**Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

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

**Prescriptori**

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

## DCI IMIGLUCERASUM

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

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.
Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (formă acută neuronopată);
3. tip 3 (formă cronică neuronopată).

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

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

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

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

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT
Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituţie enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

**I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Retard de creştere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
   a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)
   b. Trombocite < 60.000/mmc sau
   c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroză avasculară; c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
5. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)
6. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

**II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:**

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

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

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

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

C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*):

1. Anemia*):
   - hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
     - 11 g/dl (la femei şi copii);
     - $\geq$ 12 g/dl (la bărbaţi)

2. Trombocitopenia*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
    - de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
    - la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

3. Hepatomegalia*)
   - obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N[1])
   - reducerea volumului hepatic cu:
       - 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
       - 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*)
   - obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N[2])
   - reducerea volumului splenic cu:
       - 30 - 50% (după primul an de TSE)
       - 50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*)
   - absente după 1 - 2 ani de tratament

6. Crize osoase*)
   - absente

7. Ameliorare netă a calităţii vieţii

8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creştere
   - pubertate normală
   Recomandări pentru evaluarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 1:
   - la stabilirea diagnosticului ..... tabel I
   - în cursul monitorizării ..... tabel II

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

---

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

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

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

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

**1.** Lipsă de complianţă la tratament;

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

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I
Evaluare la stabilirea diagnosticului

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

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*) unul dintre cele trei teste

**) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

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

Tabelul II
Evaluare în cursul monitorizării

| | Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică | | Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică | |
|---|---|---|---|---|
| | La fiecare 12 luni | La fiecare 12 - 24 luni | La fiecare 6 luni | La fiecare 12 - 24 luni |

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

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

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

***) A se vedea în tabelul I

## Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu Boală Gaucher tip III

## Tabelul III

| | Toţi pacienţii | Pacienţi FĂRĂ terapie enzimatică | | Pacienţi CU terapie enzimatică | |
|---|---|---|---|---|---|
| | La debut | La fiecare 6 luni | La fiecare 12 luni | La fiecare 6 luni | La fiecare 12 luni |
| Antecedente personale neurologice | | | | | |
| Semne şi simptome neurologice: | | | | | |
| | | | | | |
| Examenul Nervilor Cranieni | | | | | |
| Mişcări oculare rapide (sacade orizontale) | | | | | |
| Nistagmus | X | X | | X | |
| Strabism convergent | X | X | | X | |
| Urmărirea lentă a unui obiect | X | X | | X | |
| Vorbirea | | | | | |
| Disartrie | X | X | | X | |
| Alimentaţie | | | | | |
| Tulb. de masticaţie | X | X | | X | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tulb. de deglutiţie | X | X | | X | |
| Stridor | X | X | | X | |
| Postura capului | | | | | |
| Retroflexie | X | X | | X | |
| Evaluare motorie | | | | | |
| Mioclonii | X | X | | X | |
| motricitate fină | | | | | |
| Prehensiune Index-Mediu (vârsta sub 2 ani) | X | X | | X | |
| Atingeri rapide fine | X | X | | X | |
| Motricitate | | | | | |
| Slăbiciune musculară | X | X | | X | |
| Spasticitate | X | X | | X | |
| Tremor în repaos şi la întindere | X | X | | X | |
| Manif. extrapiramidale | X | X | | X | |
| Ataxie | X | X | | X | |
| Reflexe | X | X | | X | |
| Convulsii | | | | | |
| Tip, Frecvenţă, Medicaţie | X | X | | X | |
| Teste Neurologice | | | | | |
| EEG | X | | X | | X |
| Audiogramă | X | | X | | X |
| Potenţiale auditive evocate | X | | X | | X |

**Prescriptori**: iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică şi pediatrie
NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE)**

## I. Indicatie terapeutica:

- tratamentul insuficientei pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecțiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

## II. Diagnostic:

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficiențe nutritionale și pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectand o insuficienta severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 µg / g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 µg / g de scaun și posibilă (reflectând o insuficiență pancreatică ușoară) între cele două valori.
- Având în vedere beneficiile așteptate (calitatea vieții, pierderea în greutate, supraviețuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie inițiat cu promptitudine.

## III. Stadializarea afecţiunii:

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficiență pancreatică (testare elastază fecală), și stabilirea etiologiei insuficienței pancreatice (pancreatită cronică, postrezecție pancreatică, neoplazie pancreatică)
- **Insuficiența pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosita clasificarea Manchester (tabel 1) sau criterii radiologice /ecoendoscopice pentru diagnostic si stadializare.

**Tabel 1.** Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)

| |
|---|
| **Forma ușoară. Cinci criterii esențiale:**<br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Durere abdominală<br>Nu necesită analgezie regulat<br>Funcție endocrină și exocrină păstrate<br>Fără leziuni peripancreatice |
| **Forma moderată. Cinci criterii esențiale:**<br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Durere abdominală<br>Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide<br>Dovezi ale alterării funcției endocrine/exocrine<br>Fără leziuni peripancreatice |
| **Stadiu final.**<br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice<br>- Stricturi biliare<br>- Hipertensiune portală segmentară<br>- Stenoza duodenală<br>Plus cel putin un criteriu dintre urmatoarele:<br>- Diabet zaharat<br>- Steatoree |
| ERCP: colangiopancreatografia endoscopica retrograda |

| |
|---|
| IRM: imagistica prin rezonanta magnetica<br>CT: tomografie computerizata |

- **După pancreatectomie**, IPE este cea mai frecventă complicație, dar nu întotdeauna imediată, cu excepția pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituție.
- **Cancerul de pancreas**: evaluarea stării nutriționale a pacienților cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea și urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienții care pot fi operați, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul și gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil intrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătățirea calității vieții și a toleranței, precum și creșterea aderenței la tratamentele antitumorale.

## IV. Criterii de includere:

- Vârsta: fără limite de vârstă.
- Elastaza fecală sub 100 μg/g de scaun.
- Elastaza fecală între 100-200 μg/g în prezența semnelor clinice sugestive, la pacienți cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezența altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbție.
- Prezenta cancerului pancreatic
    - Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare – tratamentul substitutiv enzimatic se administrează intotdeauna
    - Cefalic - independent de stadiul bolii si independent de valoarea elastazei fecale
    - Corporeo-caudal – in prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive
- Rezectia pancreatica
    - in prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive

## V. Criterii de excludere din tratament:

a. Nu sunt descrise.
b. Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei insarcinate, sau care alaptează.
c. Reacţii adverse severe – nu sunt descrise (posibile reactii anafilactice).
d. Riscuri potențiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

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

- Doza inițială recomandată de enzime, în funcție de greutate, este de 500 U-FE/ kg / masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 și 80.000 de U-FE și o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese si 2 gustari).
- Dozajul se stabileşte în funcţie de severitatea simptomelor iar dispariţia steatoreei la pacienţi sugerează un tratament eficient.
- În practică se pot utiliza 25.000 – 50000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doza la gustări. Se creste doza dacă este necesar.
- Pentru pacienții la care indicatia terapeutică este neoplazia, se recomandă 40000 -50000 U-FE la mesele principale, rerspectiv 25000 U-FE la gustare.

**VII. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-biologici şi periodicitate)

- Parametrii clinici:
  - Optimizarea statusului nutrițional
  - Ameliorarea deficitelor vitaminice
  - Ameliorarea steatoreei
- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni – maxim 1 an între evaluări în prezența stabilității clinice).
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţia cu pancreatină.

**VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină**

- dieta – include abstinența de la alcool, abstinența la tutun, fracționarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dieta normolipidică bogată în trigliceride cu lanț mediu.
- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A,D,E,K (pot fi administrate inițial parenteral).

**IX. Medici prescriptori**: Tratamentul se initiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicina interna, oncologie si poate fi continuat si de medicii de familie in dozele si pe durata mentionata in scrisoarea medicala.”

# DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

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

**Indicaţii**

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

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

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

**Doze, cale de administrare**

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

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

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.
b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:
   - Dacă hemoglobina creşte ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;
   - Dacă hemoglobina creşte ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

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

**Monitorizare**

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

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

**Prescriptori**

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART**

## I. Indicaţie terapeutică:

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii de la vârsta de 2 ani.

## II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific

1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară inițierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obținerii controlului glicemic.

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## III. Tratament

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală şi insulină aspart, prandială, cu acţiune rapidă. 1 ml de soluţie conţine insulină degludec/insulină aspart* 100 unităţi în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec şi 1,05 mg insulină aspart).

Potenţa Combinaţiei **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este exprimată în unităţi. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internaţională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

*Pacienţii cu diabet zaharat de tip 2*

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale, precum şi în combinaţie cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia.

Doza se împarte conform nevoilor individuale ale pacienților și se administrează împreună cu mesele principale.

*Pacienţii cu diabet zaharat de tip 1*
Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

*Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei*
Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** permite flexibilitate în ceea ce priveşte ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

a) Doza iniţială

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2*
Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 10 unităţi la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1*
Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină.

Acest medicament trebuie utilizat o dată pe zi, la masă în combinaţie cu insulină cu acţiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.

b) La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii şi în săptămânile următoare. Trebuie ajustate dozele şi momentul administrării insulinelor asociate cu acţiune rapidă sau cu durată scurtă de acţiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2*

- Pacienţii trataţi cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combinaţie **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităţilor, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienţii trataţi cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, cu administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităţilor, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienţii care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie să-şi ajusteze doza în funcţie de necesităţile individuale. În general, pacienţii încep tratamentul cu acelaşi număr de unităţi folosit pentru insulina bazală.
  *Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1*

Doza recomandată pentru iniţierea tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinaţie cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.

## V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

*Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)*

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi utilizată la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale

*Copii şi adolescenţi*

Nu există experienţă clinică privind utilizarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenţi şi copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcţie de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie utilizată cu precauţie la copii în vârsta între 2-5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.

*Sarcina*

Nu există experienţă clinică adecvată în ceea ce priveşte utilizarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la femeile gravide.

*Alăptarea*

Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea Combinaţiei (Insulinum Degludec + Insulinum Aspart în perioada de alăptare.

*Hipoglicemie*

Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Insulinum Aspart este mai mare decât este necesar. Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi asociată cu o incidenţă mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii şi adolescenţi, în special la copiii cu vârste între 2 şi 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu

anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

*Hiperglicemie*
Folosirea unor doze inadecvate şi/sau întreruperea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienţii care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie şi, potenţial, cetoacidoză diabetică. Afecţiunile concomitente, în special infecţiile, pot conduce la hiperglicemie şi, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

*Reacţii la nivelul locului de injectare.*
La pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefiere la nivelul locului de administrare). De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

## VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

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

## VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

## VIII. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

**DCI INSULINUM DEGLUDEC**

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

**I. Indicaţii**

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

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

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

**III. Doze şi mod de administrare**

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

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

La pacienţii cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiţii de repaus alimentar.
Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

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

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

**Iniţierea tratamentului.**

- La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru iniţierea tratamentului este de 10 unităţi urmată de ajustări individuale ale dozei.
- La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială şi necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

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

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

Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări indiviuale de doză la:
- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unități/ml) cu Tresiba

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

**Combinaţii terapeutice**

**Utilizarea Degludec în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienţi cu diabet zaharat tip 2.**
În cazul asocierii agoniștilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

**Grupuri speciale de pacienţi**

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

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

- Degludec **nu trebuie administrat intravenos**, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.
- Degludec **nu trebuie administrat intramuscular**, deoarece se poate modifica absorbţia.
- Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei.**

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

**VI. Precauţii, atenţionări**
**Precauţii speciale pentru utilizare.**

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

**b. Creşterea/Scăderea necesarului de insulină.**
Afecţiunile concomitente, în special infecţiile şi afecţiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.
Afecţiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

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

**d. Asocierea dintre pioglitazonă şi medicamente pe bază de insulină.** Au fost raportate cazuri de insuficienţă cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienţi cu factori de risc pentru insuficienţa cardiacă. Acest fapt trebuie reţinut

atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficienţă cardiacă.

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

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

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

**Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune.**
Este cunoscut faptul că unele medicamente interacţionează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

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

Următoarele medicamente pot creşte necesarul de insulină:

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

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

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea.**

**a. Sarcina.** Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu. O cantitate moderată de date din studii clinice și de după punerea pe piață a medicamentului cu privire la femeile gravide (mai mult de 400 de sarcini finalizate), nu indică nicio toxicitate malformativă sau feto/neonatală. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferenţe între insulina degludec şi insulina umană în ceea ce priveşte efectul

embriotoxic şi teratogen. Tratamentul cu Tresiba poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, doar dacă este necesar din punct de vedere clinic. În general, controlul intensificat al glicemiei şi monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii şi în perioada de concepţie. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină şi creşte în trimestrele al doilea şi al treilea. După naştere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei și ajustarea dozei de insulină în funcție de persoană.

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

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

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

**Reacţii adverse**

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

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

Tabel 1 - Reacţii adverse la utilizarea insulinei Degludec

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

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

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

**Reacţii la nivelul locului de administrare.** La pacienţii trataţi cu Degludec au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

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

- Episoadele hipoglicemice uşoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conţin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienţii cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conţin glucoză.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conştienţei, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidraţi.

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

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

**DCI COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**

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

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

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

**Doze şi mod de administrare**

- COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opţiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul)
- COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM (30 - 60). Diferenţierea între concentraţiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)
- COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 şi 40 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 5 - 20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)
- COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 şi 60 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 10 - 20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

Pentru a evita erorile de medicaţie, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menţionate în prescripţie concentraţia corectă şi numărul corect de trepte de dozare.
Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin şi depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

**Doza iniţială**
Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1) ) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul

decât metformina şi inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

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

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

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

**) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

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

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

## Ajustarea dozei

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

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

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

- Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).
- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

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

**Atenţionări speciale:**

1. Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)
COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

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

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

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

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

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

## IV. Contraindicaţii
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

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

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

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

### 4. Insuficienţă renală severă

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

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

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

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

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

**Grupe de pacienţi neinvestigate**
COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide si pioglitazonă.

**Reacţii adverse**

a. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia şi reacţiile adverse gastro-intestinale.
Reacţiile adverse gastro-intestinale (greaţă, vărsături şi diaree) au fost reacţiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacţiile adverse gastro-intestinale au fost predominant uşoare şi tranzitorii.

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

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

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

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

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

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 300 cod (A10AE56): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM**

## I. Indicaţie terapeutică:

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulţi, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

## II. Criterii de includere în tratamentul specific

În asociere cu metformină (când este tolerată și/sau nu este contraindicată), cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, insulină rapidă, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, necontrolaţi sub terapia anterioară pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, pacienți cărora:

- li s-a administrat anterior medicație antidiabetică orală;
- li s-a administrat anterior insulină și/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecţii separate sau în combinație fixă, cu sau fără antidiabetice orale.

## III. Tratament

Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecţie subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conţine insulină degludec 1 unitate şi liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 şi 50 de trepte de doză, în paşi de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg).

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutid este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec.Se administrează subcutanat, respectând acelaşi moment al zilei.

*a) Doza iniţială*

La pacienţii aflaţi pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se iniţiază şi se titrează ţinând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unităţi (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.

- Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.
- Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei trataţi cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 şi analog de GLP1 atunci când se iniţiază tratamentul cu Combinaţia Insulina Degludec +Liraglutidum.

Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

*b) La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină*

Tratamentul cu insulină bazală, cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu inhibitor al DPP4, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

- Tratamentul cu o altă insulină bazală trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinaţii Insulinum Degludec+Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg).
- Doza iniţială de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi pe recomandarea de a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru liraglutid de 0,6 mg.

*c) La pacienţii aflaţi pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice*

- Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree
- Tratamentul cu agonişti de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agonişti de receptor GLP-1, doza inițială de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbăriide la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acţiune (de exemplu o doză pe săptămână), acţiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie iniţiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.

## IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experienţa terapeutică cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

Insuficienţă renală

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea liraglutid. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, care utilizează Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child Pugh > 9).

Copii şi adolescenţi
La copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Sarcina
Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Alăptarea
Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Hipoglicemie
Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.
Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

Pancreatită acută
Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

Afecţiuni gastro-intestinale severe
Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro- intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienţi.

Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutid, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă.

Deshidratare

Pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

Reacţii la nivelul locului de injectare

Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei.

Pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

**VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

## DCI: COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

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

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

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

- la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.
- La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree - terapie triplă
- La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARy - terapie triplă
- La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

**II. Doze şi mod de administrare**

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

**III. Monitorizarea tratamentului:**

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

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

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

**IV. Contraindicaţii**

Combinaţia (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale,

boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

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

## DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)

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

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

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

1. nu pot obţine un control glicemic suficient la doza maxima tolerată de metformina administrata oral în monoterapie sau care sunt trataţi deja cu o asociere de vildagliptin şi metformina sub o forma de comprimate separate
2. în combinaţie cu o sulfoniluree (şi anume terapie în combinaţie tripla) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice la pacienţii controlaţi necorespunzător cu metformina şi o sulfoniluree.
3. în terapie în combinaţie tripla cu insulina ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice pentru a îmbunătăţi controlul glicemic la pacienţii la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrata în monoterapie nu asigura un control glicemic adecvat.

**II. Doze şi mod de administrare**

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

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

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:
    - Doza iniţială de combinaţie (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienţii care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate:
    - Administrarea combinaţiei (Vildagliptin+Metformin) trebuie iniţiată cu doza de vildagliptin şi metformină deja administrată.

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre metformină şi o sulfoniluree:

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

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre insulină şi doza maximă tolerată de metformină:

• Doza de combinaţie (Vildagliptin+Metformin)trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienţi

Vârstnici (≥ 65 ani)
Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienţii în vârstă au tendinţa de a avea funcţia renală diminuată, pacienţilor în vârstă care utilizează combinaţia (Vildagliptin+Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcţia renală.

Insuficienţă renală
RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformină şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.
Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărţită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare iniţierea tratamentului cu metformină la pacienţii cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluaţi factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică.
Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată din combinaţia (Vildagliptin+Metformin), în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

| GFR ml/min | Metformină | Vildagliptină |
|---|---|---|
| 60 - 89 | Doza maximă zilnică este de 3000 mg | Fără ajustarea dozei.<br>Doza maximă de 100 mg/zi |
| Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcţiei renale. | | |
| 45 - 59 | Doza maximă zilnică este de 2000 mg<br>Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă. | Doza zilnică maximă este de 50 mg. |
| 30 - 44 | Doza maximă zilnică este de 1000 mg.<br>Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă. | |
| < 30 | Metformina este contraindicată | |

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

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

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

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

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

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

**IV. Contraindicaţii**

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

- şocul.

- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

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

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

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

**Funcţia renală**
RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală. Insuficienţă hepatică

Pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN nu trebuie trataţi cu combinaţia vildagliptină+metformină.

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

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

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

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

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

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

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

**DCI: COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN)**
**(concentraţia 2,5 mg/1000 mg)**

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

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

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

**III.** Monitorizarea tratamentului:

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

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

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

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

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**
**Generale**: Combinaţia (saxagliptină+metformin) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

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

**Insuficienţă renală**: Deoarece metforminul este excretat renal, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală şi de cel puţin două până la patru ori pe an la pacienţii ce au concentraţii plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului şi la pacienţii vârstnici.
Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă.
Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.
**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

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

## I. Indicaţii terapeutice

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

## II. Criterii de includere în tratamentul specific:

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

- în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienţii insuficient controlaţi cu metformin şi aceste medicamente
- pentru pacienţii trataţi deja cu asocierea dapagliflozin şi metformin sub formă de comprimate separate.

## III. Doze şi mod de administrare

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

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

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

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

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

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

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

*3.3. Categorii speciale de pacienţi*

*A.Insuficienţă renală*

O RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

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

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

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

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

*B. Insuficienţă hepatică*

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

*C. Vârstnici* (≥ 65 ani)

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

## IV. Monitorizarea tratamentului:

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

## V. Contraindicaţii

Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;

- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min);
- Condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale, precum:
  - Deshidratare.
  - Infecţie severă.
  - Şoc;
- Afecţiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
- Insuficienţă cardiacă sau respiratorie.
- Infarct miocardic recent.
- Şoc;
- Insuficienţă hepatică;
- Intoxicaţie acută cu alcool etilic, etilism.

## VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

6.2 Acidoză lactică

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

6.3 Funcţia renală

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

*Monitorizarea funcției renale*

Funcţia renală trebuie evaluată:
- Înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea.
- Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

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

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

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

6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație,

confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

6.7 Infecţii ale tractului urinar

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

6.8 Vârstnici (≥ 65 ani)

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

6.9 Amputații ale membrelor inferioare

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

6.10 Intervenţie chirurgicală

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

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

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM**

## I. Indicaţia terapeutică

Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg și 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic la pacienți controlați insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.

## II. Criterii de includere/excludere

1. Criterii de includere in tratament
   - pacienți controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;
   - în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente;
   - pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.
2. Criterii de excludere
   - pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
   - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
   - orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
   - insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 $m^2$);
   - afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
   - afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
   - insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

## III. Tratament

Mod de administrare

Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei.

Doze

*a) Adulți cu funcție renală normală (RFGe ≥ 90 ml/min/1,73 $m^2$)*

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

*b) La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)*

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de combinaţia

Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.
Când combinaţia Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

c) *Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină*

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

*Grupe speciale de pacienți*

*Insuficiență renală*

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 $m^2$. Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.

*Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală*

| **RFGe [ml/min/1,73 m²] sau ClCr [ml/minut]** | **Metformină** | **Empagliflozin** |
|---|---|---|
| ≥60 | Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale. | Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg. |
| 45 până la <60 | Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă. | Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg.[a] Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin. |
| 30 până la <45 | Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă. | Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg.[a] Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.[a] |
| <30 | Metformina este contraindicată. | Empagliflozin nu este recomandat. |

[a]pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

RFGe trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni sau înainte de începerea

tratamentului concomitent cu orice alt medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.
Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

## IV. Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 $m^2$);
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

## V. Atentionari și precauții speciale pentru utilizare

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

Cetoacidoză diabetică(CAD)
Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentrația glucozei în sânge. La pacienții la care se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave
Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Administrarea de substanțe de contrast iodate
Administrarea metforminei/combinatiei cu metformina trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanțe de contrast iodate sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Funcția cardiacă
La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, combinaţia Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.

Risc de depleție volemică

Se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează , combinaţia Empagliflozinum + Metforminum și prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinaţia Empagliflozinum + Metforminum .

Infecții ale căilor urinare

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

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienții vârstnici combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauție.

Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), $HbA_{1c}$ la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

## VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Empagliflozinum + Metforminum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori**

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

**DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTIN + DAPAGLIFLOZINUM)**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 29 cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia 5 mg/10 mg**

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

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătăţirea controlului glicemic atunci când metformin şi/sau sulfoniluree (SU) şi unul din monocomponentele combinaţiei (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja trataţi cu combinaţia liberă de dapagliflozin şi saxagliptin.

**II. Doze şi mod de administrare**

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

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

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

**IV. Contraindicaţii**

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

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

**Generale**

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

**Pancreatită acută**:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.
Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

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

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

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

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

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

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

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM**

## I. Indicaţia terapeutică

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg)** este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg)** este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.
- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate

## II. Criterii de includere/excludere

### 1. Criterii de includere in tratament

- La adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat

### 2. Criterii de excludere

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 1
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Boala cronica de rinichi (RFGe < 45 ml/min/1,73 $m^2$), dializă
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc
- Pancreatită acută
- Insuficiență hepatică severă
- Sarcină, alăptare
- Copii, adolescenți

## III. Tratament

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului combinației ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg / 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută pentru combinația ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.La initierea combinației ertugliflozin cu sitagliptin se va intrerupe administrarea separata a ertugliflozinei si/sau a sitagliptinei.

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu combinația ertugliflozin+sitagliptin.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze din combinația ertugliflozin+sitagliptin în aceeași zi.
Mod de administrare
Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente, indifferent de concentratia recomandata.

## IV. Contraindicații
Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții produsului.

## V. Atentionari și precauții speciale pentru utilizare

Pancreatită acută
Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinaţiei **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** şi alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinaţia **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipotensiune arterială/Depleție volemică
Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Este posibil ca după inițierea tratamentului cu Combinaţia **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Combinaţia **Ertugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor. În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.

Cetoacidoză diabetică
În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinaţia **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** trebuie întrerupt imediat.

Înainte de inițierea tratamentului cu Combinaţia **Ertugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți

(DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave
Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Amputații la nivelul membrelor inferioare.
În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Insuficiență renală
Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m2 sau persistenței ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

Infecții genitale micotice
Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice.În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumcișsi au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice.Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Infecții ale tractului urinar
Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin**.**

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier), un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacţii de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem şi afecţiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacţie de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

Pemfigoid bulos
În cazul în care este suspectată apariția acestuia, administrarea trebuie întreruptă.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri.

Copii şi adolescenţi
Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Sarcina, Alăptarea
Nu trebuie utilizat

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**
Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:
- Înainte de inițierea tratamentului cu Combinaţia Ertrugliflozinum + Sitagliptinum și periodic pe parcursul tratamentului
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr sub 60 ml/min.

**VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului**
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

DCI VILDAGLIPTINUM

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

**I. Criterii de includere în tratamentul specific**:
VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

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

**II. Doze şi mod de administrare**
În condiţiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineaţa şi 50 mg seara.
În condiţiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineaţa.
Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.
În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.
Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente
Informaţii suplimentare privind populaţiile speciale

**Vârstnici (≥ 65 ani)**
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici

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

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

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

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

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

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

**IV. Contraindicaţii**

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

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

**Insuficienţă hepatică**

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

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

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

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

**Insuficienţă cardiacă**

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

**Pancreatită acută**

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute.

Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenţie pacienţilor cu antecedente de pancreatită acută.

**Hipoglicemie**
La pacienţii cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariţiei hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

**Boli cutanate**
Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia leziunilor cutanate buloase şi exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menţinerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.

**Generale**
Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.
Poate apărea un risc crescut de apariţie a angioedemului la pacienţii care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.

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

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

## DCI: SAXAGLIPTINUM

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

**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**
Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.
1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viaţă nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienţii la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie orală tripla, în asociere cu metformin şi o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigura un control adecvat al glicemiei.
3. în terapie combinată, în asociere cu insulină şi metformin, când acest tratament împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

**II. Doze şi mod de administrare**
Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

**III.** Monitorizarea tratamentului:

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

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

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

**Generale**

Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită**.

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

**Insuficienţă hepatică**. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

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

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

**DCI: EXENATIDUM**

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

## I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţi adulţi, cu vârsta de 18 ani şi peste, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă şi exerciţiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:
   - metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată în monoterapie sau în asociere
   - un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.
2. în terapia triplă:
   - la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate.
3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii peste 18 ani, la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

## II. Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi iniţiat:

- Cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.
- sau, în funcţie de profilul pacientului, medicul poate opta pentru formă cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.
-

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

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

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

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

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

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

1. Monitorizarea tratamentului:
   - de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică sau reacţii la locul administrării, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

**IV. Contraindicaţii**

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**V. Precauţii**

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM
3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide
5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.
6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

**VI. Reacţii adverse**

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

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

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

**VII. Întreruperea tratamentului**

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

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

**DCI LIRAGLUTIDUM**

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

**I. Indicaţii**

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

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

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

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

**III. Doze şi mod de administrare**

**1. Doze**

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

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

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

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

**Asocierea cu insulina**

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

Pentru combinația metformină și insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienților insuficient controlați cu metformin și insulină, care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemiante sau la care a fost înregistrat eșecul terapiei cu: insulină+ metformin + sulfamidă hipoglicemiantă: administrarea unei doze inițiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg

**La Grupe speciale de pacienţi**

- Pacienţi vârstnici (> 65 de ani)
- Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Pacienţi cu insuficienţă renală
  La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experienţa terapeutică la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal și prin urmare liragluti nu este indicat la aceste grupe de pacienți. - Pacienţi cu insuficienţă hepatică
  La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei.
  Utilizarea Liraglutid nu este recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.
- Copii şi adolescenţi
  La adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani

**2. Mod de administrare**

Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

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

**IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

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

**Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

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

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

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

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

Alăptarea

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

Fertilitatea

Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilităţii.

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

Liraglutid nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi despre măsurile de precauţie pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule şi folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

**Reacţii adverse**

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse raportate la Liraglutid.

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

Tabelul 1. Reacţii adverse raportate la utilizarea Liraglutid

| **Aparate sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** |
|---|---|---|---|---|---|
| Infecţii şi infestări | | Rinofaringită<br>Bronșită | | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | Reacţii anafilactice | | |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | | Hipoglicemie<br><br>Anorexie<br>Scăderea apetitului alimentar | Deshidratare | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee<br><br>Ameţeli | | | |
| Tulburări cardiace | | Creşterea frecvenţei cardiace | | | |
| Tulburări gastrointestinale | Greaţă<br><br>Diaree | Vărsături<br><br>Dispepsie<br>Durere în abdomenul superior<br>Constipaţie<br>Gastrită<br>Flatulenţă<br>Distensie abdominală<br>Boală de reflux gastroesofagian<br>Disconfort abdominal<br>Dureri dentare | Evacuare gastrică întârziată | Obstrucţie intestinală | Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă) |
| Tulburări hepatobiliare | | | Litiază biliară<br>Colecistită | | |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | | Erupţie cutanată tranzitorie | Urticarie<br>Prurit | | |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | | | Afectarea funcţiei renale<br>Insuficienţă renală acută | | |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | | Oboseală<br>Reacţii la locul de injectare | | Febră | |
| Investigaţii diagnostice | | Valori crescute ale lipazemiei*)<br>Valori crescute ale amilazemiei*) | | | |

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

Hipoglicemia

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

Reacţii adverse gastro-intestinale
Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puţin un episod de greaţă şi cel puţin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost uşoare sau moderate şi au fost dependente de doză; frecvenţa şi severitatea acesteia au scăzut odată cu continuarea tratamentului.
Pacienţii cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

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

Reacţii adverse la nivelul locului de injectare
Prurit, edem uşor, erupţie la locul de injectare; aceste reacţii au fost uşoare.
Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.
Reacţii alergice: Reacţii alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie şi prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacţii anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitaţiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.

**Supradozaj**
La doze mari (72 mg) au fost semnalate greaţă severă, vărsături şi diaree dar nu şi hipoglicemie severă.
În caz de supradozaj, trebuie iniţiat tratamentul de susţinere corespunzător, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului.

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

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

**DCI DULAGLUTIDUM**

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

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

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**
1. Dublă terapie:
Dulaglutid în asociere cu metformin sau sulfoniluree, sau pioglitazona, sau insulina sau iSGLT2, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară,
2. Tripla terapie:
   a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi o sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
   b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi pioglitazona la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
   c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi ISGLT2 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
   d. Dulaglutid în asociere cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

**III. Doze şi mod de administrare**
Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.
În cazul în care sunt pacienţi vulnerabili, cum sunt pacienţi cu vârsta > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere că doză iniţială. Pentru controlul suplimentar al profilului glicemic, doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la o doză de 3 mg administrată o dată pe săptămână. Dacă profilul glicemic nu este satisfăcător, doza poate fi crescută după minimum 4 săptămâni de la 3 mg la 4,5 mg o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată pentru tratamentul cu dulaglutid este de 4,5 mg săptămânal.
Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau pioglitazona, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau pioglitazona.
Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie.
Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoza (SGLT2i) poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoza (SGLT2i).

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

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

**Insuficienţă renală**
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 şi > 15 ml/minut/1,73 m2). Experienţa terapeutică provenită de la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m2) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienţi.

**Insuficienţă hepatică**
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

## IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

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

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1 c).

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

## V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

## VI. Atenţionări şi precauţii speciale

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.
Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastrointestinale. Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă

renală deoarece aceste evenimente (greaţă, vărsături, şi/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcţiei renale.
Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienţi cu afecţiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Pancreatită acută
Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezenţa pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutidei. În cazul în care alte semne şi simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezenţa acesteia.

Hipoglicemie
Este posibil ca pacienţii trataţi cu dulaglutid în combinaţie cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariţie a lipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

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

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

**DCI SEMAGLUTIDUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM**

## I. Indicații și criterii de includere în tratamentul specific:

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat, dupa cum urmează:

- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + sulfoniluree
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutica 1 și 2) + metforminum + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutica 1) + pioglitazonum + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutica 1) + sulfoniluree

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 saptamani + 1mg/saptamanal semaglutidum ulterior

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

**Menţiuni de translatare a tratamentului între Semaglutidum oral şi Semaglutidum injectabil subcutanat.**

Administrarea orală de Semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea injectabilă subcutanat de Semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână.

Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de Semaglutidă 1,0 mg administrată s.c.

Nu se pot administra concomitent forma orală şi forma injectabilă.
Pacienţii trataţi iniţial cu Semaglutidum oral 14 mg/zi pot fi translataţi pe Semaglutinum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceştia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administata de Semaglutidum oral.

Pacienţii trataţi iniţial cu Semaglutidum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translataţi pe Semaglutidum oral concentraţie 7mg sau 14 mg/zi; aceştia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral, la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.

Doze şi mod de administrare

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

Doze
Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se inițiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Doză omisă
Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Mod de administrare
Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.
Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a brațelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (>72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Doze
Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulin

Doză omisă
Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare

Mod de administrare
Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate se administreaza oral o dată pe zi.
Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.
Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.

Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade

## II. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, şi anume medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte şi în baza parametrilor clinici şi paraclinici. Eficienţa terapiei trebuie probată clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificari ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calitaţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţa cât mai bun.

## III. Contraindicaţi
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

## IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizar

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1

Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică

*Efecte gastrointestinale*
Utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală. Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointenstinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.

*Pancreatită acută*
Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

*Hipoglicemie*
Pacienții tratați cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu semaglutidum.

*Retinopatie diabetică*
La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidum la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.
Conținutul de sodiu

<u>DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă</u>
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥75 de ani este limitată.

*Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

*Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidum.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea semaglutidum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

**V. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

**VI. Prescriptori:** inițierea se face de către medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face pentru formele farmaceutice cu administrare injectabilă și/sau orală și de către medici desemnaţi sau medicii de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, conform prevederilor legale în vigoare în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ**

**I. Indicația terapeutică:**
Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică.

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere:**
Pacienți cu insuficiență cardiaca cronică, simptomatică (clasele II-IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:

a) Fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;
b) Fracția de ejecție a ventriculului stâng >40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă,
ȘI
peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP ≥300 pg/ml în ritm sinusal, respectiv ≥600 pg/ml în fibrilație atrială),
ȘI
dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).

În toate situațiile, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum TREBUIE asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităților și tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicație în tratamentul insuficienței cardiace, în funcție de profilul clinic al pacientului.

**2. Criterii de excludere:**
- pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru **dapagliflozinum)**
- pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru **empagliflozinum)**
- diabet zaharat tip I
- vârsta sub 18 ani
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză
- TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum.

**III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:**
Doza recomandată de dapagliflozinum / empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

**IV. Contraindicații importante:**
Dapagliflozinum / empagliflozinum este contraindicat:
- La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Sarcină sau alăptare;
- În caz de intervenție chirurgicală majoră.

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

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m2. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m2 sau în dializă. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m2. Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m2 sau in dializa.
- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.
- Vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum se întrerupe imediat.
- Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:**

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a. Siguranța tratamentului:
   - Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică;
   - Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum / empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficiența tratamentului:
   - Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei;
   - Paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienții inițiați conform prezentului protocol și la care se constată o ameliorare a fracției de ejecție în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum / empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

**VII. Prescriptori**:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicină interna. Continuarea tratamentului poate fi facută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM**

**I. Indicaţie:**

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta şi exerciţiul fizic ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau asociată altor medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

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

1. **Monoterapie:** atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau a contraindicației.

**2. Dublă terapie:**

a. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

c. Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

d. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

e. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

**3. Triplă terapie:**

Empagliflozinum cu Metformin şi Sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin şi inhibitori ai DPP4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin şi agoniști ai receptorului de GLP1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

**Criterii de excludere:**

- DZ tip I
- Vârsta ≥ 85 de ani
- Vârsta sub 18 ani
- pacienţi cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţi cărora li se efectuează dializă
- Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

**III. Doze şi mod de administrare**

Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie si terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m2 şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi.

Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări speciale la grupe speciale de pacienţi**

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficienţă renală*)

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m2 sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m2 sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acţiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr ≥ 60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţii cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceştia. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

*) Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

3. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienţi.

4. Vârstnici
Nu se recomandă ajustarea dozei în funcţie de vârstă. La pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleţie volemică. Din cauza experienţei terapeutice limitate la pacienţii cu vârsta de 85 ani şi peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

5. Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea administrării empagliflozin la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

**VII. Întreruperea tratamentului:**
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.
La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.
Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM**

**I. Indicaţii:**

Dapagliflozina este indicată la pacienţii adulţi şi la copii cu vârsta de 10 ani şi peste, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat , în asociere cu dietă şi programul de exerciţii fizice.

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

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței
2. În asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 atunci cand acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:

a. Dublă terapie:

- Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Triplă terapie:

- Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu metformin si inhibitori ai DPP-4 la pacientii necontrolati sub terapia anterioara

**III. Doze şi mod de administrare.**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menţionate anterior iar la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 şi insuficienţă cardiacă se recomandă aceeaşi doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

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

**V. Contraindicaţii.**
Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:**

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficienţa renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de raţă de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi iniţiată la pacienţii cu RFG ≥ 25 ml/minut. Datorită experienţei limitate, iniţierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG< 25ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) <45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.
- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficienţa hepatică: La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum.La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea dozei iniţiale de 5 mg şi în funcţie de toleranţă, se poate ajusta la 10 mg.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum şi se instituie tratamentul specific acesteia.

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

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

## DCI LIXISENATIDUM

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 38 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM**

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

A. Lixisenatida este indicată la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, şi/sau cu insulină bazală, în vederea obţinerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:
   - metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată;
   - un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.

2. în terapia triplă
   - la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate.

B. Lixisenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doze
Doza iniţială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreţinere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreţinere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluţie injectabilă este disponibil pentru doza de întreţinere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecţia prandială de Lixisenatida să se administreze

înainte de aceeaşi masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a braţului.
Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială şi a HbA1c.
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale şi HbA1C% şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

**IV. Contraindicaţii**
1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

2. Afecţiuni gastro-intestinale severe
Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienţi.

3. Insuficienţă renală
Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.
4. Hipoglicemie
Pacienţii trataţi cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree- împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

5. Asocieri cu alte medicamente
Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienţi care nu au fost incluse în studii
Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).

7. Deshidratare
Pacienţii trataţi cu lixisenatidă trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

8. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea
La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepţie.

Sarcina
Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă doreşte să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.
Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.
Fertilitatea
Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilităţii.

9. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcţiei hepatice să influenţeze farmacocinetica lixisenatidei.

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

11. Hipoglicemia

**VI. Reacţii adverse**

1. Hipoglicemie
2. Tulburări gastro-intestinale
3. Reacţii la nivelul locului de injectare
4. Reacţii alergice. Cele mai multe dintre aceste reacţii adverse raportate (cum sunt reacţiile anafilactice, angioedemul şi urticaria) au fost uşoare în severitate.
5. Frecvenţa cardiac. A fost observată o creştere tranzitorie a frecvenţei cardiace după administrarea a 20 μg lixisenatidă. La pacienţii trataţi cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie şi palpitaţii.

Supradozaj
În caz de supradozaj, trebuie iniţiat un tratament de susţinere adecvat, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului (creştere a incidenţei tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

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

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

**DCI BENFOTIAMINUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM**

## I. Indicaţii:

Prevenirea şi tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacientii cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor şi a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carenţa de vitamina B1 la pacientii cu diabet zaharat.

## II. Criterii de includere în tratamentul specific:

- pacienti cu diabet zaharat si cu deficit clinic de vitamina B1
- pacientii cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie si/sau tulburari cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1

## III. Doze şi mod de administrare:

Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu varsta peste 18 ani.

## IV. Monitorizarea tratamentului:

Dupa 4 saptamani de la initierea terapiei, se reevalueaza raspunsul terapeutic la administrarea de benfotiamina.

## V. Contraindicaţii:

- hipersensibilitate la substanta activa sau la excipienti.
- la pacientii cu insuficienta hepatica se impune administrarea cu precautie a benfotiaminei

## VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiamina va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

## VIII. Prescriptori:

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.”

**DCI COMBINAŢII**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAŢII**

**I. Indicaţii:**

Pacienti cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetica si/sau alte afectiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamin B1 (tiamina) si vitamin B6 (piridoxina).

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

- pacientii adulti, cu varsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamina B1 si B6
- pacientii adulti, cu varsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat , cu diagnostic de neuropatie si/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamina B1 si B6.

**III. Doze şi mod de administrare:**

Doza uzuală este dependenta de concentatia preparatelor.

- Pentru Milgamma N (40mg/90mg/250µg): Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori pe zi. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic.
- Pentru Milgamma (50 mg/0,2250 mg):Doza recomandata este de 1 drajeu de 4 ori pe zi.
- Pentru Milgamma 100 mg + 100 mg (100 mg/100mg): Doza recomandata este de 1 drajeu pe zi.In cazuri acute doza poate fi crescuta la 1 drajeu de 3 ori pe zi
- Pentru Neuromultivit R (100 mg/200 mg/0,2 mg): Doza recomandata este de 1 comprimat de 3 ori pe zi
- Pentru Milgamma NA fiole(100 mg/50 mg): Doza recomandata este de:
  - pentru începerea tratamentului/afectiuni acute : 1 ml (1 fiolă) soluție injectabilă Milgamma NA o dată pe zi
  - pentru tratamentul de întreținere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluție injectabilă Milgamma NA, săptămânal.

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

Dupa 4 saptamani de la initierea terapiei, se reevalueaza raspunsul terapeutic la administrarea de combinatiei.

**V. Contraindicaţii:**

- hipersensibilitate la substanta activa sau la excipienti.
- tumori maligne

**VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinatia de vitamina B1 si B6 va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:**

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina interna, medici de familie.”

# DCI: AGALSIDASUM BETA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.
Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.
Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

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

Pacienții care prezinta o mutatie sensibilă (''amenable mutation") si care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinta medicului sau pacientului pentru terapie orala.

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

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

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

| Evaluare | Obiective, criterii şi mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice | iniţial |
| | Activitatea enzimatică | iniţial |
| | Genotip | iniţial |

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

| | | |
|---|---|---|
| | Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

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

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

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

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

## VII. PRESCRIPTORI

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

## Anexa Nr. 1

### REFERAT DE JUSTIFICARE

### În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

### - BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
**Pacient**
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
**Medic curant**
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....

**1. Solicitare:**
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de agalzidază beta recomandată .....
**2. Date clinice**
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
**3. Evaluarea renală**

Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu

**4. Evaluarea cardiovasculară**

Data .....
Tensiunea arterială .....
Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu
Aritmii Da Nu
Angor Da Nu
Infarct miocardic Da Nu
Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu
Electrocardiogramă Da Nu
Ecocardiografie Da Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu

**5. Evaluarea neurologică**

Data .....
Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....
Toleranţa la căldură/frig .....
Durere cronică/acută .....
Tratament antialgic .....
Depresie Da Nu
Accident vascular cerebral Da Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu
Examinare imagistică cerebrală Da Nu

**6. Evaluare ORL**

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

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data .....
Dureri abdominale Da Nu
Diaree Da Nu

**8. Evaluare dermatologică**

Data .....
Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

**9. Evaluare respiratorie**

Data .....

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

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....

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

**11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)**

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

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

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

.....

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

.....

.....

.....

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Agalzidază beta**

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

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

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

**16. Alte observaţii referitoare la tratament**

.....

.....

.....

**Semnătura şi parafa medicului curant**

**Anexa Nr. 2**

## CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

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

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

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

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

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

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

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data .....

## DCI: INSULINUM LISPRO

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

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

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină lispro
Adulţi, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**III. Doze şi mod de administrare:**

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.
2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

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

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

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

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

**V. Contraindicaţii**
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
Hipoglicemia.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**
Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.
O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.
Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.
Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

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

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

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

# DCI: INSULINUM ASPART

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

**I. Definiţie**

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

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

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

**III. Doze şi mod de administrare:**

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

Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Insulina aspart cu acțiune rapidă are un debut al acțiunii cu 5 minute mai devreme și durata până la rata maximă de perfuzie a glucozei cu 11 minute mai scurt în comparație cu insulina aspart.

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

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează insulina aspart poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

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

**VII. Reacţii adverse**

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

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

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

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

**DCI MERCAPTAMINUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM**

## CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi și deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie și e produsă de acumularea anormală de cistină în celule și insuficiență renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 – 200.000 de nou-născuți vii și are o prevalență de aproximativ la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienți cu această boală în lume. În ceea ce privește România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Național de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienților cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 și 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutație a genei CTNS; această mutație determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creșterea concentrației sale, producând afectarea și insuficiența structurilor renale și mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluția bolii este necruțătoare, spre deces. Speranța de viață a pacienților cu CN este mult mai mică decât a populației generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe și sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienților și a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienții suferă de o scădere semnificativă a calității vieții lor legată de starea de sănătate și de o afectare a funcțiilor cognitive și comportamentale, a școlii, comparativ cu colegii lor de vârstă și sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea și întârzierea complicațiilor renale și extra renale, precum și pe creșterea speranței de viață. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea țesuturilor reprezintă terapia esențială în CN. Tratamentul precoce și adecvat cu cisteamină este esențial pentru obținerea unor rezultate clinice optime și o îmbunătățire a prognosticului pacientului.

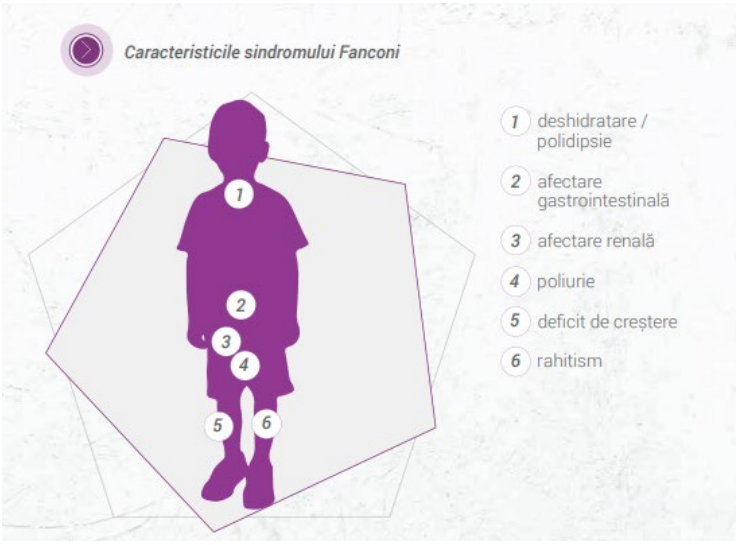
# I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 – 12 luni de viață, cauza principală fiind afectarea capacității de reabsorbție la nivelul tublor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanți nutrienți si ioni (glucoză, bicarbonați, fosfați, acid uric, potasiu și sodiu) sunt excretați anormal în urină. Excreția excesivă a sodiului și a apei duce la poliurie, polidipsie și deshidratare acută. Anterior posibilității de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecință directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creștere și rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie și hipouricemie. Declinul progresiv al funcției de filtrare glomerurală începe după vârsta de 6 ani și duce către insuficiență renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deși transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicațiile rezultate în urma insuficienței renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicațiile la nivelul altor organe și sisteme. Chiar și după transplant renal, pacienții cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

## 1. Principalele manifestări din CN:

### *a) Simptome renale*

- **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficiența generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliți, bicarbonați, calciu, glucoză, fosfați, carnitină, aminoacizi și alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipație și deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie și moarte prematură a celulelor renale.




### b) *Simptome extrarenale*

- Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis şi ochii albaştri, deşi boala poate să apară şi la bruneţi.
- Retardul de creştere este cea mai comună trăsătură, pacienţii atingând la vârsta adultă o talie cuprisă între 124 şi 136 de cm.
- Ochii sunt afectaţi timpuriu prin depunerea cistinei în cornee şi conjunctivă, ceea ce duce la apariţia fotofobiei, lăcrimării excesive şi uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate şi periferice şi poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.
- Alte complicaţii extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluţii glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie şi în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la baieţi si pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăţi de mers, înghiţire, pierderea progresivă a vorbirii şi diminuarea functiilor intelectuale, chiar orbirea.
- În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferinţe pentru mâncare sărată, condimentată şi fierbinte şi pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.
- În forma intermediară, din adolescenţă, evoluţia clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puţin severe, iar insuficienţa renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:**

- **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutație din Europa de Nord este o ștergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece inițierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili si prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozitățile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.
- **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (LCL) cu valori crescute. Determinarea LCL necesită laboratoare specializate și trebuie utilizate valorile de referință locale. În general, valorile sunt > 2 nmol cistină/mg proteină la pacienții afectați, în timp ce subiecții normali au LCL < 0,2 nmol cistină/mg proteină.
- **Oftalmologic:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viață, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienții netratați.
- **Analize complementare:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanță specifică scăzută, remarcânduse glucozurie excesivă și albuminurie ușoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepția cazului în care pacienții sunt deshidratați.

**3. Indicațiile terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină – un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminînd-o din lizozom și astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal și terapia CDT de lungă durată au crescut speranța de viață a pacienților cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienței tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătățirea funcției renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuși, aderența strictă la tratament și terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menține valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel și alte complicații ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările neuromusculare. Stricta aderență la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacității în reducerea acumulării de cistină.

**4. Obiectivele terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

- este indicat pentru tratamentul CN **confirmate.** Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale si **progresia către boală renală în stadiu final,** în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

**II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT ÎN CN:**

a. **Obiectivul terapeutic**: tratamentul cu **cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat** trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

- **Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată** Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitrartrat egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m$^2$ /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m$^2$ /zi . Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.
- **Pacienți adulți diagnosticați recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreținere țintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m$^2$ /zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină

leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m$^2$ /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m$^2$ /zi.

- **Copii și adolescenți diagnosticați recent**: doza de întreținere țintă de 1,3 g/m$^2$ /zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

| Greutate in kilograme | Daza recoamandata in mg la fiecare 12 ore* |
|---|---|
| 0-5 | 200 |
| 5-10 | 300 |
| 11-15 | 400 |
| 16-20 | 500 |
| 21-25 | 600 |
| 26-30 | 700 |
| 31-40 | 800 |
| 41-50 | 900 |
| >50 | 1000 |

* Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m$^2$ /zi

- **Grupe speciale de pacienți:**
  - **pacienți cu tolerabilitate scăzută** au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m$^2$ /zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m$^2$ /zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate.
  - **pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.
  - **pacienți cu insuficiență renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.
  - **pacienți cu insuficiență hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

**b. Mod de administrare:**

- Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.
- Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunța la doza omisă și va reveni la schema obișnuită de tratament. Nu se va dubla doza.
- Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cistemina sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.
- Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil – suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
- Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
- Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în

aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei:

- opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.
- opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

A se vedea Anexa 1- RCP

## III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obișnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
5. Encefalopatie manifestata prin letargie, somnolență, depresie, convulsii
6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii și alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant și obstetrician.
7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

## IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU CN LA INIȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

| | |
|---|---|
| **COPIL** | **De 4 ori pe an** |
| | **Crestere si nutritie** |
| | **Analize de biochimie din sange si evaluarea functiei renale** |
| | **Evaluarea functiei tiroidiene, a tolerantei la glucoza si a dezvoltarii pubertare (daca pacientul are peste 10 ani)** |
| | **De 2 ori/an** |
| | **Masurarea valorilor cistinei leucocitare si ajustarea dozelor de tratament** |
| | **Cel putin o data pe an** |

| | |
|---|---|
| | **Examinare oftalmologica** |
| | **Status neurocognitiv** |
| **ADULT** | **Cel putin o data pe an** |
| | **Examinare oftalmologica** |
| | **Masurarea valorilor cistinei leucocitare si ajustarea dozelor de tratament** |
| | **Analize de biochimie din sange si evaluarea functiei renale** |
| | **Evaluare endocrinologica (tiroida, pancreas, gonade)** |
| | **Examinare neurologica/musculara** |
| | **Evaluarea functiei pulmonare (spirometrie)** |
| | **Pacientii cu transplant renal urmariti de catre nefrologi** |
| | **Consiliere cu privire la problemele sociale si ocupationale** |

| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea evaluării, Recomandări** |
|---|---|---|
| Generală | Genotip<br>Anamneză<br>Examen clinic obiectiv (greutate, înălţime) | Iniţial<br>Iniţial<br>Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni |
| Nefrologică | Cistina leucocitară<br><br><br>Alterarea funcției renale.<br><br>Examen de urina, Urocultură,<br>Creatinină<br>Evaluare post-transplant | Inițial, la fiecare 6/12 luni/*<br><br>Inițial, la fiecare 3/6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 3/6/12 luni<br>În funcție de caz/* |
| Digestivă | Hepato-splenomegalie,<br>Transaminaze (ALAT, ASAT)<br>Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic) | <br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial/* |
| Afectarea functiei pulmonare | Spirometrie | Cel putin o dată/an/* |
| Afectarea funcției cognitive | Evaluare psihologică | Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Neurologică | Examen clinic<br><br>RMN cerebral | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>* |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examnul lampii cu fanta | Inițial/12 luni/* |
| Endocrinologică | Evaluarea functiei tiroidiene, a tolerantei la glucoza și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani) | Inițial/3/12 luni/* |
| Efecte adverse ale terapiei | Raportare la Agentia Națională a medicamentului | Monitorizare continuă |

***NOTĂ**** Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii / evenimente renale sau cerebrovasculare

## V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.”

**Referinţe:**


1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002 Jul 11;347(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMra020552.
2. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. Pediatr Nephrol 2013 Jan;28(1):51-9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5. Epub 2012 Aug 18.
3. Cystinosis Research Network (2014)
4. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet 1998 Apr;18(4):319-24. doi: 10.1038/ng0498-319.
5. Emma et al. (2014)
6. Elenberg, E., Norling, L., Kleinman, R. et al. Feeding problems in cystinosis. Pediatr Nephrol 12, 365–370 (1998). https://doi.org/10.1007/s004670050467.
7. Ballantyne and Trauner (2000)
8. Gahl et al. (2007)
9. Nesterova and Gahl (2008)
10. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int. 2012 Jan;81(2):179-89. doi: 10.1038/ki.2011.277.
11. Ballantyne, Scarvie et al. (1997)
12. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. 2007. Non-Verbal Deficits in Young Children With a Genetic Metabolic Disorder: WPPSI-III Performance in Cystinosis. Am J Med Genet Part B 144B:444–447
13. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol. 2011Feb;26(2):205-15. doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.
14. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 2012;81(2):127-129. doi:10.1038/ki.2011.301
15. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090
16. Kimonis, V. E., Troendle, et al. (1995). Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(11), 3257-3261.
17. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Longterm outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2010 Dec;25(12):2459-67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8.

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 356 cod (A16AA07): DCI METRELEPTINUM

Sindroamele lipodistrofice sunt un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin absența completă sau parțială a țesutului adipos în anumite arii, concomitent cu acumularea sa în alte zone, în absența deprivării nutriționale sau a statusului catabolic.

Poate fi parțiala sau totală, în ambele subtipuri etiologie fiind congenitală sau dobândită; implică pierderea adipocitelor mature, funcționale, cu afectarea adipogenezei, apoptoza adipocitelor și afectarea depunerii trigliceridelor.

Complicațiile lipodistrofiei sunt determinate de deficitul masei adipoase, care detemină depunerea ectopică de lipide la nivelul țesutului adipos, mușchilor și altor organe, conducând la apariția rezistenței la insulină și ulterior a DZ, hipertrigliceridemiei, SOPC și bolii hepatice steatozice nonalcoolice. Lipsa asociată a leptinei, în special la persoanele cu lipodistrofie generalizată, contribuie la apariția simptomelor, precum hiperfagia. Hiperfagia, durerea musculară și disfuncția aparatului reproductiv feminin au un efect semnificativ asupra calității vieții.

În Europa prevalența principalelor tipuri de lipodistrofii este de 1,3-4.7 cazuri/milion, cele parțiale fiind mai frecvente (2.84 cazuri/milion)  decât cele totale (mai puțin de 1 caz/milion).

Definiții și terminologie

Lipodistrofie = extensia anormală a țesutului adipos ≠ Lipoatrofie  - pierderea de țesut adipos

Depunerea eutopică de grăsime = depunerea grăsimii în țesutul adipos;

Depunerea ectopică de grăsime = depunerea grăsimii în țesuturi nonadipoase, de tipul ficatului, musculaturii scheletice și pancreasului

Extensia lipodistrofiei

Generalizată

Parțială = cu distribuție simetrică

Regională = cu distribuție non-simetrică, localizată

CLASIFICAREA SINDROAMELOR LIPODISTROFICE

Tabel 1. Clasificarea sindroamelor lipodistrofice

| | | |
|---|---|---|
| A. Sindroame lipodistrofice congenitale | Generalizate (CGL) = Sindrom Berardinelli-Seip | Minim 5 forme etiologice (CGL1-5) |
| | | CGL1 (mutație APGAT2) + |
| | | CGL 2 (mutație BSCL2) = 95% din cazuri |
| | Vârstă debut = 0,3 ani (0-12 ani) | |

| | | |
|---|---|---|
| | (Anexa 1) | |
| | Parțiale (FPLD) | 8 forme etiologice: |
| | (Anexa 2) | 1-6. FPLD 1-7 |
| | Vârsta de debut 9,9 ani (0-16 ani) | 8. lipodistrofia AKT2-linkată |
| | Lipodistrofia dobândită generalizată (AGL) = Sindrom Lawrence | Determinate de distrucția autoimună a adipocitelor, deci asociate cu afecțiuni autoimune |
| | Vârsta de debut 5 ani (0-15 ani) | |
| | Lipodistrofia dobândită parțială (APL) = Sindromul Barraquer-Simons | |
| | Vârsta de debut 8,2 ani (0,5-16 ani) | |
| | Lipodistrofia asociată infecției HIV | |
| B. Sindroame lipodistrofice dobândite | Lipodistrofii regionale | Ex – post injectări |
| | Alte tipuri de lipodistrofii dobândite | Asociate cu:<br>iradierea întregului organism;<br>după transplant de celule hematopetice;<br>după anumite tipuri de inhibitori de check-point;<br>tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia cu sindroame lipodistrofice generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale |
| | cu lipodistrofie parțială | |
| C. Sindroame Progeroide | cu lipodistrofie generalizată | |
| | (Anexa 3) | |

Sindromul Berardinelli-Seip = lipodistrofia generalizată congenitală (CGL)

CGL este o boală autozomal recesivă caracterizată prin lipsa generalizată a țesutului adipos la nivelul întregului organism. Semnele și simptomele sunt prezente încă de la naștere (congenital), sau din copilăria timpurie: hipertrigliceridemie, rezistența la insulină, risc de diabet zaharat, steatoză hepatică, cardiomiopatie hipertrofică cu risc de insuficiență cardiacă și moarte subită. Datorită absenței aproape în totalitate a țesutului lipidic și la creșterea excesivă a țesutului muscular, pacienții au un aspect fizic foarte musculos și vene vizibile și proeminente.

Absența generalizată (inclusiv palmo-plantară) a țesutului adipos, observată rapid postpartum, în primii doi ani de viată;

Manifestări clinice asociate: acanthosis nigicans apărut precoce, abdomen proeminent prin hepato/splenomegalie, cu hernii, musculatura proeminentă;

Asocieri fenotipice posibile: hipotonie musculară, instabilitate cervicală la sugar și copilul mic;

Apetit crescut, creștere liniară accelerată cu maturizare osoasă avansată; foarte rar adrenarha sau menarha precoce; talie finală adultă normală sau ușor redusă

Fenotip de SOPC asociat, cu infertilitate la sexul feminin, dar fertilitate normală la sexul masculin;

Asocieri descrise: leziuni litice osoase (oase lungi) postpubertare, chisturi osoase, maduvă osoasă hipoplazică. disabilitate intelectuală, cardiomiopatie hipertrofică;

Afecțiunea mai sever și mai devereme exprimată la sexul feminin, deși prevalența este egală la cele două sexe;

Insulinorezistența apare la vârste tinere, chiar de la nastere; diabetul apare rar în copilărie, dar este frecvent în perioada de adolescență/adult tânăr; este noncetogenic și de obicei refractar la terapia cu insulină, iar complicațiile diabetului apar frecvent: nefropatie, retinopatie, pancreatită acută, steatoză hepatică, hipertrigliceridemie importantă cu risc de pancreatită acută.

Risc de transformare a steatozei în ciroză hepatică.

Minim 5 etiologii genetice, mutațiile AGPAT2 și BSCL2 fiind responsabile de 95% cazuri (Anexa 1).

Sindromul Lawrence = lipodistrofia generalizată dobândită (AGL).

AGL este o afecțiune mai des intâlnită în rândul femeilor albe (femei:bărbați, 3:1) și apare, de obicei, înainte de adolescență (însă, poate apărea în orice moment al vieții) cu pierderea progresivă a țesutului lipidic la nivelul întregului organism, inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor, la persoane anterior sănătoase. O acumulare de lipide poate apărea la nivelul feței, gâtului și axilelor, dar țesutul adipos retroorbitar și la nivelul măduvei spinării este adeseori conservat. Complicațiile metabolice sunt frecvente și pot fi severe, DZ dezvoltându-se în medie după cca 4 ani de la dispariția țesutului adipos; sunt frecvente hipertrigliceridemia, steatoza hepatică cu evoluție spre ciroză, acanthosis nigricans, tulburările menstruale și profilul clinico-biologic de SOPC (1/3 cazuri). În cazul adolescenților, sindromul este asociat cu un apetit vorace și o creștere accelerată. Debutul este adeseori după o afecțiune febrilă, AGL fiind deseori asociată cu apariția bolilor autoimune.

Se descriu în acest sens 3 tipuri de AGL:

Tipul I – asociat cu mainfestarea paniculitei - noduli inflamatori urmați de lipoatrofie;

Tipul II – AGL asociată cu boli autoimune: dermatomiozita cu debut juvenil (8-40% din pacienții cu DMJ dezvoltă AGL), artrita reumatoidă, sleroza sistemică, LES, Sindrom Sjogren; au fost descrise în literatură câteva cazuri de lipodistrofii generalizate dobândite după terapii cu inhibitori de check-point.

Tipul III – idiopatică - AGL fără etiologie autoimună identificată (50% cazuri).

Cauzele bolii rămân necunoscute. Ar putea fi factori declanșatori infecțioși (de ex., un caz recent de paniculită apărută după tuberculoză), sau un mecanism autoimun. Conform unei publicații recente, o cauză ar putea fi activarea căii clasice a complementului (C4) - în contradicție cu lipodistrofia parțială dobândită, care afectează jumătatea superioară a organismului uman și este caracterizată de activarea căii alternative a complementului (C3). Progresia lipoatrofiei, focală sau generalizată, a fost raportată la pacienții cu dermatomiozită, la care, de obicei este prezent anticorpul anti-p155. A fost luată în considerare și ipoteza unui factor genetic declanșator.

LIPODISTROFIILE PARȚIALE

Formele familiale FPLD – sunt afecțiuni heterogenă din punct de vedere clinic și genetic, reprezentând un grup de boli autozomal dominante caracterizate prin pierderea selectivă a țesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului (predominent pe membre, fese și coapse), variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absența țesutului adipos subcutanat pe toata suprafața corpului, cu redistribuția sa în alte zone, ceea ce le poate conferi pacienților un aspect ”Cushingoid”. Pacienții prezintă un aspect normal la naștere și în perioada copilăriei în ceea ce privește distribuția lipidelor, însă dezvoltă modificări clinice în apropierea pubertății. Drept consecință a adipogenezei imperfecte, în perioada adolescenței sau la maturitate apar progresiv complicații metabolice precum: rezistența la insulină, diabetul zaharat, steatoza hepatică, acanthosis nigricans, hipertensiune și ateroscleroză prematură cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare coronariene. Unele femei pot prezenta caracteristici ale sindromului ovarelor polichistice, cum ar fi: hirsutism, oligomenoree, ovare polichistice și infertilitate. Pacienții sunt, de obicei, predispuși la boli cardiovasculare precoce.

Lipodistrofiile congenitale parțiale (APL)  (Sindromul Barraquer-Simons)

Sunt afecțiuni genetice rare caracterizate prin pierderea selectivă și progresivă în diverse regiuni ale corpului: de obicei reducerea țesutului subcutanat la nivelul membrelor superioare și inferioare și la nivelul trunchiului, concomitent cu depunerea țesutului subcutanat în alte regiuni, mai ales la nivelul feței, gâtului și regiunii intraaabdominale.

În majoritatea cazurilor modificările fenotipice apar la pubertate. Asociază o serie de anomalii metabolice, intensitatea acestora fiind adeseori proporțională cu gradul de pierdere a țesutului adipos: intoleranță la glucoză, DZ, hipertrigliceridemie. Se descriu 8 tipuri de lipodistrofii parțiale familiale (FPLD1-7, FPLD AKT2, din care cele mai frecvente sunt FLPD2-3), 5 cu transmitere autozomal dominantă, 3 cu transmitere autozomal recesivă (Anexa 2).

Lipodistrofia dobândită parțială (APL)  (Sindromul Barraquer-Simons)

Lipodistrofia APL este mai frecventă la sexul feminin (raport sex feminin: sex masculin – 4:1) și debutează de obicei în copilărie și adolescență, însă poate să apară și până în a patra sau a cincea decadă a vieții. Pierderea țesutului adipos se produce cranio-caudal, afectând progresiv fața, gâtul, umerii, brațele și trunchiul, concomitent cu acumularea grăsimii în ½ inferioară (coapse, fese și membre inferioare).

Glomerulonefrita mezangiocapilară este prezentă la o treime din pacienții cu APL, apare după o perioadă medie de 5-10 ani de la debutul manifestărilor subcutanate și este asociată cu niveluri serice scăzute ale componentei C 3 a complementului și prezența factorului C3-nefritic.

Deși există un risc crescut de rezistență la insulină și complicații metabolice (inclusiv dereglări menstruale, hirsutism, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială și steatoză hepatică), acestea sunt observate mult mai rar, comparativ cu alte tipuri de lipodistrofii. Ocazional, pot fi asociate anomalii funcționale, inclusiv surditate senzorială, epilepsie, deficit intelectual, miopatie și modificări ale retinei. Deși etiologia bolii este necunoscută, susceptibilitatea a fost legată de mutațiile heterozigote la nivelul genei LMNB2 (19p12.3), care codifică proteina din anvelopa nucleară a laminei B2. Cu toate acestea, această mutație este foarte inconstantă. Mai mult, apariția timpurie a bolii sugerează cauze genetice încă necunoscute, implicate probabil în imunitatea înnăscută.

Algoritmul de diagnostic al lipodistrofiilor este cuprins în anexa 4.

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ  (face obiectul unui contract cost-volum)

Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe langă regimul alimentar, ca terapie de substituţie pentru tratamentul complicaţiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienţii cu:

LD generalizată congenitală diagnosticată (sindrom Berardinelli-Seip) sau LD generalizată dobandită (sindrom Lawrance), confirmată, la adulţi, adolescenţi si copii cu varsta de minim 2 ani;

LD parţială familială diagnosticată (FPLD) sau LD parţială dobandită (sindrom Barraquer-Simons), la adulţi și adolescenţi cu varsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eșuat in atingerea controlului metabolic adecvat.

Rezultate așteptate: scăderea hiperfagiei, îmbunătățirea sensibilității la insulină (scăderea valorilor insulinemiei bazale sau scăderea necesarului de insulină), scăderea valorilor HbA1c, a trigliceridelor serice, ameliorarea steatozei hepatice.

Tratamentul cu Metreleptină

Prevenirea apariției complicațiilor și comorbidităților severe ale lipodistrofiilor. Cauzele majore de mortalitate în LD includ afecțiuni cardiovasculare (cardiomiopatie, infarct miocardic, aritmii), afecțiuni hepatice (insuficiență hepatică, hemoragii gastro-intestinale, carcinom hepatocelular), insuficiență renală, pancreatită acută și sepsis.

## II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

### II.1 Criterii de includere în tratamentul cu Metrelptină

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

### CRITERIILE DE VÂRSTĂ

Vârsta cronologică ≥ 2ani pentru LD generalizată congenitală sau dobândită;

Vârsta cronologică ≥ 12ani pentru LD parțială congenitală sau dobândită;

### CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC POZITIV (Brown et al, 2016, Handelsman Y, consens AACE, 2013)

Criteriu clinic obligatoriu - Dispariția sau absența țesutului subcutanat parțial sau generalizat + 2 criterii clinice majore sau 1 criteriu clinic major+două criterii minore (tabel)

| Caracteristici Clinice majore | Caracteristici Clinice minore | Caracteristici suportive |
|---|---|---|
| 1. Facies și aspect fenotipic specific:<br>Cushingoid<br>Acromegaloid<br>Progeroid | Cardiomiopatie hipertrofică<br>Poate fi prezentă din perioada de sugar sau poate apărea și ulterior în devoltare | Falimentul creșterii la sugari și copii mici |
| 2. Acanthosis nigricans/elemente clinice de virilizare la sexul feminin (fenotip de PCOS la sexul feminin) | Dizabilitate intelectuală<br>Ușoară (IQ: 50–70) și moderată (IQ: 35–50) – la cca 80 % din cazurile cu mutații BSCL2, respectiv 10 % din cazurile cu mutații AGPAT2 | Hipogonadism secundar la sexul masculin/amenoree primară/secundară la sexul feminin |
| 3. Xantoame cutanate | Pubertate precoce la fetițe | |
| 4. Musclatură proeminentă și flebomegalie la nivelul membrelor | Hiperfagie disproporționată, uneori cu nervozitate și agresivitate la copii | |
| 5. Chisturi osoase | Localizate la nivelul regiunii epifizare și metafizare a oaselor lungi<br>Apar de obicei în a doua decadă de | |

| | |
|---|---|
| | viață |
| | Aspect polichistic la evaluarea radiologică |
| | Îndeosebi în mutațiile AGPAT2 |
| 6. Flebomegalie | proeminența venelor membrelor superioare/inferioare datorită absenței țesutului subcutanat |
| | Aspect clinic similar la membrii familiei sau istoric familial de pierdere masă adipoasă/complicații metabolice cu pattern de tip autozomal recesiv sau autozomal dominant |

CRITERII BIOLOGICE: minim un criteriu metabolic obligatoriu cu minim unul din criteriile de severitate (tabel)

| Criteriu metabolic obligatoriu<br><br>(unul din cele de mai jos) | Criterii de severitate (unul din ele însoțind criteriul metabolic obligatoriu) |
|---|---|
| Diabet zaharat plus minim una din urmatoarele | Cerințe mari de insulină (≥200 U/zi ; ≥2 U/kg/zi) |
| | Sau HbGlic A1C > de 7,5% sub terapie ADO bine condusă |
| | Sau asociind Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică |
| | Descrierea imagistică a steatozei hepatice |
| HIPERTRIGLICERIDEMIE cu unul din următoarele criterii de severitate | TG preprandial >5,65 mmol/l (500 mg/dl) |
| | Sau TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiante administrate corect pentru minim 6 luni |
| | sau istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie |
| | Sau asociind Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică |
| | Descrierea imagistică a steatozei hepatice |
| | Sau dupa minim 6 luni de dietoterapie specifica asociata cu efort fizic la copii |

| | |
|---|---|
| Hiperinsulinemie (Insulină în condiții de repaus alimentar >30 μU/ml) plus minim una din urmatoarele | Tg crescute > 200 mg/dl<br>Sau asociind steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie+citoliză) |

Excluderea altor afecțiuni cu aspecte fenotipice/metabolice similare

| | | |
|---|---|---|
| AFECȚIUNI CU SCĂDERE PONDERALĂ/redistribuție țesut adipos | AFECȚIUNI CU TULBURĂRI METABOLICE | Lipodistrofii dobândite regionale /parțiale |
| Anorexia nervosa | | Lipodistrofia HIV |
| Cașexia neoplazică | DZ tip II dezechilibrat | după iradierea întregului organism; |
| Hipertiroidism | Obezitatea truncală cu sindrom metabolic | după transplant de celule hematopetice; |
| Insuficiență adrenocorticală | Mutațiile receptorului leptinic | după anumite tipuri de inhibitori de check-point; |
| Sindrom Cushing | | tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia lipodistrofie generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale |
| Sindrom de malabsorbție | | Lipodistrofii regionale |
| Infecții severe | | Lipomatoza multiplă sistemică |

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU INIŢIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ

* Evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

** evaluări nu mai vechi de 1 lună

Evaluarea și monitorizarea comorbidităților și a răspunsului la terapie se vor face în echipă multidisciplinară, care va cuprinde: medic endocrinolog, diabetolog și nutriționist, gastroenterolog/hepatolog, cardiolog, conform protocolului actual, sub coordonarea medicului evaluator.

Criterii clinice

Criterii paraclinice

Evaluări imagistice și funcționale

A. Criterii clinice

A.1. Istoric familial și personal de: lipodistrofie (vârsta debut, evoluție), DZ, hipertrigliceridemie, steatoză, pancreatită, miopatie, cardiomiopatie, tulburări de conducere

A. 1.1.Mentionarea debutului terapiei și a dozelor de terapie antidiabetică și/sau hipolipemiantă

A.1.2. Menționarea consumului zilnic de etanol

A.2. Criterii antropometrice: Talie, Greutate, IMC, scoruri Z (talie, greutate, IMC)

A.3. Examen clinic general:

dispoziția țesutului adipos (absent/exces sau măsurare pliu cutanat cu calipometru verificat): facial, cervical, trunchi, abdomen, fese, regiunea pubiană, coapse, gambe;

modificări tegumentare și țesut subcutanat: acanthosis nigricans, hirsutism, hipertricoză, elemente clinice de androgenizare, xantoame cutanate, lipoame, modificări progeroide;

flebomegalie;

țesut muscular: atrofie/hipertrofie;

modificări faciale (ex): micro/macrocefalie, hipoplazie de mandibulă, facies acromegaloid/ cushingoid/ progeroid; aspecte particulare nas, urechi, ochi, gură, implantarea dinților etc

modificări scheletale – coloana vertebrală, articulații;

ap cardiovascular: TA, AV; istoric de CMH, CMD, BCI, tulburări de conducere;

tub digestiv – tulburări de apetit și de aport alimentar, protruzie abdominală, hepato/splenomegalie;

sistem nervos – dizabilitate intelectuală, hipo/hipertonii, mialgii.

sistem reproducător:  stadiul Tanner B/P/G; tulburări menstruale; TDS; infertilitate primară/secundară

A.4. Examen genetician clinician

1. Criterii paraclinice și explorări complementare obligatorii

| Afecțiune | Testare | Ritmicitate | Observații |
|---|---|---|---|
| Investigații generale | Hemogramă, VSH, fibrinogen | La inițierea terapiei, ulterior la 6 luni | |
| | Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina | | |
| | Sodiu,potasiu, clor seric | | |
| Diabetul zaharat | Glicemie a jeun | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni | Pot dezvolta si DZ tip 1 – se vor măsura Ac specifici în cazuri selecționate |
| | OGTT | | |
| | HbA1c | | |
| Rezistența la insulină (în absența criteriilor de DZ) | Insulinemie bazală, peptid C* | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni | |
| | Scor HOMA | | |
| Dislipidemia | Trigliceride | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/ la apariția xantoamelor | |
| | Colesterol total | La dg. și anual după vârsta cronologică 10 ani | |
| | LDL și HDL colesterol | | |
| Afecțiunea hepatică | TGO, TGP, GGT, Bil T, D | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ultterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor | |
| Steatoză/ fibroză | Ecografie hepatică | Anual și la nevoie în funcție de clinică | Se vor evalua: |
| | | | dimensiuni ficat, splină |
| | | | existența si severitatea |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | steatozei/fibrozei<br>existența hipertensiunii portale<br>În cazul AGL se vor face teste specifice pentru hepatite autoimune |
| | FIBROSCAN /FIBROMAX | La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic | |
| Afectarea cardiacă | EKG, ecografie | La inițierea terapiei, apoi anual | |
| Afectarea renală | Uree ,creatinină, ac uric<br>Măsurare proteinurie<br>- În urina pe 24 ore<br>- În spotul urinar, raport proteine/creatinină<br>Glicozurie în urina spontană | La inițierea terapiei, apoi anual<br>La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă | |

* peptid C doar la inițierea terapiei, pentru dg etiologic

B.2. Criterii paraclinice în funcție de forma clinica de boala (necesari evaluării afecțiunii, dar neobligatorii la initierea terapiei)

| Afecțiune | Motivație | Investigații |
|---|---|---|
| Diabetul zaharat/alte autoimunopatii | Suspiciunea DZ Tip I<br>Evaluarea altor autoimunopatii<br>(în formele dobândite)<br>Evaluarea etiopatogenică în formele dobândite | anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic;<br>anticorpi anti cellule insulare;<br>anticorpii anti-insulină (CN 5430)<br>anticorpi anti-celule parietale gastrice<br>anticorpilor anti-transglutaminază IgA<br>anticorpii anti-peroxidază și anti-tiroglobulină tiroidieni; TSH, freeT4 |

| | | |
|---|---|---|
| | | anticorpii antisuprarenali și antinucleari<br>± Complement C3 si C4<br>± prezența factorului nefritic C3 |
| | Evaluarea complicațiilor DZ | Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie)<br>Biopsie renală |
| Afecțiunea hepatică | Dg diferențial cu hepatitele autoimune, în formele dobândite | Ac specifici hepatitelor autoimune |
| Afecțiuni digestive | Evaluare risc de pancreatită | Lipaza, amilază serică |
| Afectarea cardiacă | Forme LD cu afectare cardiacă extinsă, cu risc de aritmii maligne/ishcemie miocardică (în general formele asociate cu sindroame progeroide, CGL4, FPLD2 prin mutații LMNA) | Creatinkinază<br>Monitorizare HOLTER EKG<br>Evaluare ischemie cardiacă (ex: teste de efort) |
| Afectarea renală | Evaluarea dimensiunilor renale (forme de LD asociate afectărilor renale) | Ecografie/RMN abdominal |
| | Biopsie renală | În funcție de contextul clinic, se pot descrie<br>Nefropatie diabetică<br>Glomeruloscleroză focală segmentară (CGL)<br>Glomerulonefrita proliferativă mezangială (MPGN) (APL) |
| Afectarea scheletică | Estimarea VO în tulburările pubertare asociate/statură mică | Radiografie mână nondominantă |
| | LD cu risc de subluxație atlanto- | RMN coloană cervicală |

| | | |
|---|---|---|
| | axoidiană (CGL tip 4) | |
| | Evaluarea chisturilor osoase (CGL tip1 sau 2) | Studiu scheletic (radiografie convențională/ RMN) oase lungi/coloană |
| Afectarea neurologică/micro/macrocefalie | Evaluarea capacității cognitive | Scale adecvate vârstei (IQ); |
| | Excluderea altor leziuni malformative | RMN CEREBRAL |
| | Excluderea LD dienfecalice din tumori cerebrale mari (eg astrocitom) | RMN CEREBRAL |
| Evaluarea statusului pubertar | Adrenarha precoce | DHEAS, 17 OHP, +/- androstendion |
| | Pubertate precoce | FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL |
| | Pubertate întîrziată/hipogonadism primar sau secundar | ecografie pelvis |
| Evaluarea statusului reproducător | Evaluarea SOPC | Testosteron total, liber, ecografie utero-ovariană |
| | Evaluarea hipogonadismului | FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL |
| | | Inhibina B, AMH |
| | | spermogramă |
| Malignități | NU EXISTA CONSENS DE MONITORIZARE MALIGNITĂȚI | |
| Limfoame, în special cu celule T | Evaluare clinică tegumente, grupe ganglionare | anual |
| Pentru susținerea dg | Pentru susținerea dg în forme parțiale | Dozare leptină serică (ELISA)# |
| | Asociere incertă cu un răspuns mai bun la metreleptină | |
| | În special în formele parțiale/progeroide | Determinări genetice moleculare cu identificarea mutatiei## |

| | |
|---|---|
| | Secvențiere genă candidat |
| | NGS pentru panel de gene |
| | Testare WES |
| Aprecierea obiectivă a cuantumului de țesut adipos | Evaluare DXA### |
| | Evaluare RMN a țestului gras |
| Aprecierea distrubuției țestului adipos | |
| In suspiciunea de LD dobândite | Complement C3 si C4 |
| | Dozarea Factorului Nefritic C3 |
| | factor antinuclear, factor anti ADN dublu catenar |

# NU există valori serice ale leptinei care să definească/excludă lipodistrofiile

## absența identificării mutației genice NU exclude etiologia genetică

### nu există referințe DXA care să confirme/infirme dg de lipodistrofie; se pot calcula fat mass index= (FMI), procent de masă grasă/talie2; raportul Android/Gynoid (AG) = raport conținut masă grasă regiuni de interse androidă/ginoidă, raport % masă grasă trunchi/membre

II.2 Criterii de excludere (inclusiv contraindicații)

Obezitatea generală si boli metabolice care nu sunt asociate cu deficit congenital de leptină/ fara dovezi concomitente de lipodistrofie

Lipodistrofie legată de HIV;

Lipodistrofiile regionale/alte tipuri de lipodistrofii dobândite ( postiradiere etc, tabelul 1)

Boală hepatică cunoscută din alte cauze, inclusiv NASH (Steatohepatita nonalcolică)/ fara dovezi concomitente de lipodistrofie

Copiii < 2ani ptr LD generalizată și < de 12 ani ptr LD parțială;

Insuficiență hepatica și renală

Femei însărcinate

Femei care alăptează

Neoplazie activă/istoric de neoplazii maligne hematologice

Pacienți cu leucopenie, neutropenie, anomalii la nivelul măduvei osoase, limfom și/sau limfadenopatii/persistente/recurente/în curs de evaluare

Pacienții consumători cronici de etanol, definiți ca un consum zilnic de alcool > 20 g/zi la sexul masculin și > 10 g/zi la sexul feminin

III. TRATAMENT

Opțiuni terapeutice înainte de inițierea terapiei cu metrelptină

Dieta pacienților cu lipodistrofie – considerații generale

Dieta pacienților cu lipodistrofie va fi stabilită împreună cu medicul nutriționist

Se va evita dieta hipercalorică la copii; datorită compoziției corporale atipice se indică menținerea unui IMC/ a unei greutăți pentru lungime la limita inferioară a normalului, sau care asigură creșterea staturală normală; în caz de hipertrigliceridemie severă se vor utiliza ulei cu acizi grași cu lanț mediu (ulei de cocos, ulei de palmier)

Adulții vor urma dietă hipocalorică și hipolipidică: 50-60% carbohidrați, 20-30% grăsimi, cca 20% proteine; se vor evita carbohidrații simpli și se vor utiliza complexe carbohidrați-fibre (carbohidrați cu eliberare lentă), distribuiți în mod egal la mesele zilei și gustări și întotdeauna în asociere cu proteine sau lipide. Grăsimile din alimentație se vor constitui din acizi grași cu lanț lung omega 3 și grăsimi cis-mono-nesaturate.

Înainte de tratamentul cu metreleptină SE VOR INIȚIA ALTE TERAPII SPECIFICE ALE AFECTĂRILOR METABOLIE: terapie antidiabetică specifică, terapie hipolipemiantă etc de catre medicul din specialitatea corespunzatoare, sub coordonarea medicului evaluator.

Schema terapeutică pentru tratamentul cu metreleptin

doza zilnică recomandată de metreleptină se stabilește în funcție de greutatea corporală, după cum se indică în tabelul de mai jos;

pentru a exista siguranța că pacienții și persoanele care au grijă de pacienți înțeleg doza corectă care trebuie injectată, medicul prescriptor trebuie să prescrie doza adecvată atât în miligrame, cât și ca volum în mililitri;

pentru a evita erorile de medicație, inclusiv supradozajul, trebuie respectate notele de orientare din RCP cu privire la calcularea și ajustarea dozei;

în timpul utilizării Metreleptină se recomandă o evaluare a tehnicii de autoadministrare a pacientului o dată la 6 luni;

la calcularea dozei trebuie să se utilizeze întotdeauna greutatea corporală efectivă la inițierea tratamentului

necesita creșterea dozei pe kg, mai ales când ajung la pubertate. Poate fi observată o creștere a incidenței valorilor anormale ale TG și HbA1c,

tratament cronic

| Greutatea la momentul inițial | Doza inițială zilnică (volum injectabil) | Ajustări ale dozei (volumul injecției) | Doza zilnică maximă (volumul injecției) |
|---|---|---|---|
| Pacienți de sex masculin și feminin ≤40 kg | 0,06 mg/kg (0,012 ml/kg) | 0,02 mg/kg (0,004 ml/kg) | 0,13 mg/kg (0,026 ml/kg) |
| Pacienți de sex masculin >40 kg | 2,5 mg (0,5 ml) | 1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml) | 10 mg (2 ml) |
| Pacienți de sex feminin >40 kg | 5 mg (1 ml) | 1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml) | 10 mg (2 ml) |

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru monitorizarea tratamentului cu metreleptin

Clinic - fisa monitorizare registru

Paraclinic și explorări complementare

| Afecțiune | Testare | Ritmicitate |
|---|---|---|
| Investigații generale | Hemogramă, VSH, fibrinogen<br>Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu,potasiu, clor seric | La inițierea terapiei, ulterior la la 6 luni |
| Diabetul zaharat | Glicemie a jeun<br>OGTT<br>HbA1c | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni |
| Rezistența la insulină<br>(în absența criteriilor de DZ) | Insulinemie bazală<br>Scor HOMA | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni |
| Dislipidemia | Trigliceride | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor |
| | Colesterol total<br>LDL și HDL colesterol | La inițierea terapiei și ulterior la 6 luni; |

| | | |
|---|---|---|
| Afecțiunea hepatică | TGO, TGP, GGT, Bil T, D | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale |
| Steatoză/fibroză | Ecografie hepatică | Anual și la nevoie în funcție de clinică |
| | FIBROSCAN /FIBROMAX | La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic |
| Afectarea cardiacă | Consult cardiologic (EKG, ecografie<br>Eventual Holter EKG) | La inițierea terapiei, apoi anual și intermediar la nevoie |
| Afectarea renală | Uree , creatinină, ac uric | La inițierea terapiei, apoi anual |
| | Măsurare proteinurie<br>- În urina pe 24 ore<br>- În spotul urinar, raport proteine/creatinină | La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă |
| | Glicozurie în urina spontană | |
| | Ecografie renală | La 6 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă sau cu modificări biologice |
| Afectarea gonadică | În funcție de context | La 6 luni |
| | Evaluări specifice conform protocoalelor de pubertate precoce/întârziată | |
| | Evaluări conform protocoalelor de terapie si monitorizarea SOPC | La 6 luni |
| | Evalări specificie protocoalelor de hipogonadism | La 6 luni |
| Evaluare funcție tiroidiană | TSH, freeT4, ATPO | Anual |
| | La nevoie (context clinic, autoimunitate pozitivă) - ecografie tiroidiană | |
| Afectare oftalmologică | Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie) | Anual |
| În cazul infecțiilor recurente | Dozare anticorpi antileptină neutralizanți | La nevoie |

Dozele de terapie antidiabetică și/ sau hipolipemiantă

Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog sau diabetolog cu experiență în tratamentul pacienților cu boli metabolice dintr-o clinică universitară (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj, Timișoara, Oradea, Craiova,Constanța, Sibiu) numit evaluator. La nivelul fiecarui Centru Universitar se va numi o comisie de avizare a initierii si continuarii/intreruperii terapiei alcatuită din medic endocrinolog, diabetolog, genetician clinician, pediatru, cardiolog, gastroenterolog, reumatolog (LP dobandite), hematolog. Șeful clinicii universitare cu drept de prescriere va propune președintele comisiei de avizare, care va fi medic endocrinolog și care va propune ceilalți membri ai comisiei.

2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:

În cursul primului an de terapie este considerat raspuns minim :

≥ 0,5% reducere a HbA1C ±

≥ 25% reducere a necesarului de insulină ±

≥ 15% reducere a trigliceridelor

Scaderea foamei ( scaderea nr de Kcal zilnice cu care se ajunge la satietate) si secundar

Modificarea greutatii corporale

Scaderea dozelor de medicatie antidiabetica/hipolipemiantă

V. Criterii pentru întreruperea definitivă a tratamentului

reacție alergică sistemică la Metreleptina care pune viața în pericol;

evenimente adverse care nu au fost explicate ușor de alte cauze care nu au legătură cu tratamentul actual:

sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită;

pancreatită sau recurență pancreatitică;

eveniment hepatic grav;

suspiciunea de apariție de anticorpi neutralizanți când nu mai exista raspuns la dozele ajustate de tratament si /sau apar infecții repetate→dozare ac antileptinici neutralizanți→se întrerupe tratamentul

nerespectarea cerințelor de automonitorizare și vizite la centrele clinice;

scădere mai mare de 8% a hematocritului și întreruperea tratamentului recomandat de Serviciul de Hematologie;

număr de globule albe <2500 µL sau număr absolut de neutrofile <1000 µL și întreruperea tratamentului recomandată de Serviciul de Hematologie;

limfom aparut in timpul terapiei

Glomerulonefrita proliferativă mezangială apărută in cursul tratamentului

absenta criteriilor de eficienta terapeutica

la cererea pacientului

VI. Prescriptori

Initiere:Medici endocrinologi, medici diabetologi din centrele universitare amintite cu avizul Comisiei de avizare a initierii si continuarii/intreruperii terapiei cf cap IV. Pct. B subpct. 1- care vor verifica criteriile de includere si monitorizare a terapiei la fiecare pacient la fiecare 6 luni.

Continuare: medicii mai sus mentionati sau medicii endocrinologi, diabetologi din zona administrativ teritorială a pacientului, care vor continua prescrierea în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

ANEXA 1

LIPODISTROFII CONGENITALE GENERALIZATE - FORME CLINICO-PATOGENE

| Tip | CGL tip 1 | CGL tip 2 | CGL tip 3 | CGL tip 4 | CGL PPARG |
|---|---|---|---|---|---|
| transmitere | AR, OMIM #608594 | AR, OMIM #269700 | AR, OMIM #612526 | AR, OMIM #613327 | AR |
| Substrat genetic | Mutații AGPAT2, 9q34.22,23 | Mutații BSCL2, 11q13 | Mutații CAV1, 7q31 | Mutații CAVIN1 | Mutații PPARG |
| Fiziopatologie | AGPAT2 = 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferaza 2, care catalizează acilarea acidului lisofosfatidic în acidul fosfatidic, compus intermediar în | BSCL2 codifică seipina, o proteină cu funcții incomplet cunoscute, dar care intervine în diferențierea adipocitelor și este concomitent exprimată în | CAV 1 codifică caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracellular, cu formarea | CAVIN1 codifică cavina 1, un factor proteic esențial în biogeneza caveolelor | (PPARγ) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | sinteza triacilgliceridelor și glicerofosfolipidelor | mai multe țesuturi, inclusiv testicule și creier | picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor. | | sistemic și al sensibilității la insulină |
| Epidemiologie | Mai frecventă la pacienții de origine africană | Mai frecventă la pacienții de origine europeană, Orientul mijlociu, japoneză | | | |
| Vârsta de debut | Imediat după naștere | Imediat după naștere | La cca 3 luni postpartum | În perioada de sugar | |
| Țesut adipos facial | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓ |
| Țesut adipos de importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular) | ↔ | ↓↓↓↓ | ↔ | ↔ | |
| Țesut adipos trunchi | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ |
| Țesut adipos fesier | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ |
| Țesut adipos măduvă osoasă | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Distribuție/anomalii de țesut adipos | Este afectat doar țesutul adipos cu importanță metabolică (intraabdominal, intermuscular, subcutanat, de la nivelul măduvei osoase), nu și cel cu importanță | Afectare extinsă, severă și precoce comparativ cu tipul I: este afectat țesutul adipos cu importanță metabolică, dar și cel cu importanță mecanică (periorbital, | Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică | Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță | Posibilă conservarea țesutului adipos facial |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | mecanică | de la nivel palmoplantar și articular) | | mecanică | |
| Diabet zaharat | Comun | Comun | Prezent | Comun | Prezent |
| Debutul DZ | Adolescență | 8-10 ani | 8 ani | | Adolescență |
| insulinemie | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ |
| trigliceride | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ |
| HDL colesterol | ↓↓ sau ↔ | ↓↓ sau ↔ | - | | |
| Leptina | ↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | | |
| Acanthosis | Prezentă | Prezentă | Prezentă | Prezentă | Prezentă |
| Afectare osoasă/musculară/ articulară | Dezvoltă chisturi osoase la nivelul oaselor lungi membre postpubertar | Mers spastic | Statură mică | Osteopenie, deformări metafizare, rigiditate articulară<br>Miopatie congenitală cu nivele serice crescute de CK<br>Instabilitate atlanto-axială | |
| Afectare cardiacă | NA | cardiomiopatie hipertrofică, risc de deces precoce | NA | Alungire interval QT, risc crescut de aritmii maligne cu moarte subită | per |
| Hipertensiune | rară | rară | Nu este prezentă | ? | ? |
| Afectare GI | NA | NA | Megaesofag congenital<br>Steatoză | Stenoză pilorică | Episoade recurente de pancreatită |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | hepatică | |
| Afectare intelectuală/neurologică | Inteligență normală | Poate asocia dizabilitate intelectuală (de obicei ușoară/moderată)<br><br>Sdr de neuron motor superior<br><br>Sdr neurodegenerativ progresiv, cu prognostic fatal<br><br>Neuropatie motorie distală | | |
| Alte caracteristici | Aspect acromegaloid | teratozoospermie | Poate asocia falimentul creșterii cu statură mică<br><br>Hipocalcemie prin rezistență la vitamina D | Lipodistrofie cu debut tardiv în perioada de sugar<br><br>Afectare nefrotică cu deficit de IgA |

ANEXA 2

LIPODOSTROFII PARȚIALE CONGENITALE – (FPLD = ”Familial Partial Lypodystrophies”) – FPLD2 și FPLD3 acoperă minim 50% cazuri

CARACTERIZARE CLINICO-PATOGENICĂ

| Tip | FPLD1<br><br>Sdr. Koebberling | FPLD2<br><br>Sdr. Dunnigan | FPLD3 | FPLD4 | FPLD5 | FPLD6 | FPLD7 | FPLD AKT2 linkată |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Transmitere | Gena necunoscută, AD sau poligenic<br><br>OMIM #608600 | LMNA, AD sau codominant<br><br>OMIM #151660 | PPARG, AD<br><br>OMIM<br><br>#604367 | PLIN1, AD<br><br>OMIM<br><br>#170290 | CIDEC, AR<br><br>OMIM #615238 | LIPE, AR<br><br>OMIM #615980 | CAV 1, AD<br><br>OMIM #606721 | AKT2, AD<br><br>OMIM - |
| Substrat genetic | ? | 1q21-22, LMNA – lamina nucleară tip A | 3p25.2, PPARG | 15q26.1 – PLIN1, Peripilina 1 | 3p25.3, CIDEC | 19q13.2<br><br>LIPE – Lipaza E, hormon-sensitivă | 7q31.2<br><br>CAV1 – caveolina1 | 19q13.2<br><br>AKT2 - protein kinase B |
| Fiziopatologie | ? | Incomplet cunoscută, modificări ale laminei nucleare, cu efect citotoxic | (PPARγ) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom<br><br>Principalul reglator al diferențiere | Principala fosfoproteină din jurul picăturilor lipidice din adipocit, reglează metabolizarea TG din depozite | CIDEC este necesară pentru formarea picăturilor lipidice unilocular e și pentru depozitarea optimă a îesutului | Rol principal în hidroliza esterilor de cholesterol și a acilglicerolului din țesutul adipos | Caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipi | Proteinkinaza B este implicată in transmiterea semnalului insulinei, mediază diferențierea adipocite |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | rii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină<br><br>Mutațiile PPARG determină inhibiția diferențierii adipocitelor în cursul diviziunii | adipoase | gras | | delor intracellular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice - depozitarea lipidelor | lor |
| Epidemiologie | Mai frecvent la sexul feminin | >500 pacienți<br><br>Mai frecvent la descendenții din Europa de nord, fenotip clinic și metabolic mai evident la sex feminin | 20 familii | 4 familii | O singură pacientă | 2 familii | 3 pacienți | O singură familie descrisă |
| Vărsta de debut | Copilărie | Pubertate, | Variabilă, | Copilărie/adoles | 19 ani | Debut după 30 | | Debut după |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | progresiv | predominent adultă | cență | | ani | | vârsta de 30 ani |
| Țesut adipos facial/regiune cervicală | ↔ sau ↑↑ | ↑↑↑ | ↔ sau ↑↑ | ↔ sau ↑ | ↑↑↑ +axilar, visceral | ↑↑ | ↓↓ | |
| Țesut adipos trunchi | ↑↑ | ↓↓ | ↑↑ | ↔ sau ↑ | ↔ | ↔ | ↓↓ | |
| Țesut adipos abdomen | ↑↑ | ↓↓ sau ↑↑ | ↔ sau ↑↑ | ↔ sau ↑ | ↔ | ↑↑ | ↓↓ | ↑↑ |
| Țesut adipos membre | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓ (mb inferioare) | ↓↓ (mb inferioare) | ↓↓↓ | ↓↓ (mb inferioare) | ↑↑ (șolduri, coapse) | ↓↓ (mb inferioare) |
| Țesut adipos regiune fesieră | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↔ | ↑↑ | ↓↓ |
| Țesut adipos în regiunea pubiană (semn Dunningan) | | ↑↑↑ | | | | ↑↑↑ | | |
| Țesut adipos în alte regiuni | ↑↑ visceral | ↑↑ submentonier, supraclavicular | | | ↑↑ axilar, visceral | ↑↑ axilar, torace dorsal, visceral | | |
| Particularități | Caracteristica clinică patognomică = existența unei delimitări clare | Aspect Cushingoid | Similar FPLD2, fără afectarea facială | Lipodistrofie parțială limitată la extremități | Lipodistrofie parțială limitată la extremități, hipertrofie | Lipodostrofie membre inferioare cu hipertrofie adipoasă 1/2 | Lipodistrofie parțială limitată la ½ superioară corp, cu acumula | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | între țesuturile normale și cele lipoatrofice, concomitent cu raportul crescut pliu cutanat triceps/antebrat și respectiv abdomen/coapsă | | | | adipoasă visceralăă | superioară corp | re țesut adipos fesier, șolduri, coapse | |
| Țesut muscular /osteoarticular | | Creștere a masei musculare | Creșterea masei musculare | Aspect ”muscul os” | Creștere a masei musculare | Distrofie musculară cu creșterea creatinkinazei | Micrognație, hipoplazie de mandibulă | |
| Diabet Zaharat | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↔ | |
| Debutul DZ | adult | | Variabil, de la copilărie până la maturitate | | | Peste 40 ani | | |
| Insulinemie | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↔ sau ↑↑ | ↑↑↑ |
| Trigliceride | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↔ sau ↑↑ | ↑↑ |
| Leptină | | | | | ↓↓ | | | |
| Afectare cardio-vasculară | Risc de boli cardiovasculare (BCI) | Cardiomiopatie cu debut brusc și progresi | HTA cu debut precoce, instalarea sa ajută la dg | Cardiomiopatie hipertrofică, BCI | | NA | Hipotensiune ortostatică simptom | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | HTA | e rapidă<br>Risc de moarte subită la vârste tinere<br>Cardiomiopatie diltatativă | diferențial cu FPLD2 | HTA | | | atică<br>Hipertensiune pulmonară | |
| Steatoză | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | | | ↑↑ |
| Afectare tract digestiv | Risc de pancreatită | NU | NU | NU | NU | | Pancreatită<br>Creștere a motilității tractului digestiv<br>Vărsături ciclice | |
| Afectare intelectuală/neurologică | NU | NU | NU | NU | NU | NU | Sindrom neurodegenerativ<br>Spasticitate membre inferioare cu debut tardiv, ataxie | |
| Funcție reproductivă | Nu s-a descries fenotip de SOPC | Risc de SOPC si infertilitate<br>Risc de avorturi spontane, diabet | Infertilitate<br>Amenoree primară/secundară | SOPC | Tulburări menstruale | Tulburări menstruale | Absența telarhăi | SOPC |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | gestațional | SOPC | | | | | | | | |
| Altele | Rată metabolică bazală crescută | Sdr nefrotic<br><br>Acanthosis, xantoame | | Microalbuminurie<br><br>Glomeruloscleroză focală segmentară | | | | | Cataractă congenitală<br><br>Retinopatie pigmentară | | |

ANEXA 3

LIPODOSTROFII ASOCIATE SDR. PROGEROIDE

TABEL1 – SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII GENERALIZATE

| Tip | FPLD asociata cu displazie mandibulo-acrală | Sdr. Hutchinson-Gilford | Sdr Werner atipic și sdr progeroid atipic | Sdr. MDPL | Sdr. Kepp en-Lubinsky | Sdr. Progeroid Néstor-Guillermo | Sdr Progeroid Fontaine | Sdr. Ruijs-Aalfs | Sdr. Cockayne | Sdr. Wiedeman n-Rautenstrauch | Sdr. Penttinen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Susbtrat genetic | LMNA, AR<br><br>LMNA + ZMPSTE24 Heterozigot compus<br><br>MTX2 | LMNA, AD, OMIM #176670 | LMNA, AD | Generalizată sau parțială POLD1, AD, OMIM #615381 | KCNJ6, AD, OMIM #614098 | BANF1, AR, OMIM #614008 | SLC25A24<br><br>OMIM #612289 | SPRTN, AR, OMIM #616200 | ERCC6, ERCC8, AR, OMIM #133540, #216400 | POLR3A, AR<br><br>OMIM<br><br>#264090 | PDGFRB, AR<br><br>OMIM #601812 |
| Vârsta de debut | de la naștere, caracter evoluti | Faliment sever al creșterii | | debut în copilăria tardiv | | | Prenatal | | | Prenatal | Perioada de sugar |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | v-tabloul complet până la vârsta școlară | postnatale din primul an de viață, | | ă<br><br>concomitent cu acumularea țesutului adipos visceral | | | | | | | |
| Caracteristici generale | Falimentul creșteri postnatale | | | | Întârziere severă de dezvoltare | Retard de creștere | Tulb de dezvoltare globală pre și postnatală, statură mică | Întârziere globală de dezvoltare | | Deficit sever de creștere pre și postnatal | Creștere normală sau accelerată<br><br>Semne de senescență din perioada de sugar |
| Facies | Hipoplazie de mandibulă ( aspect de ”facies de pasăre ”)<br><br>clavicularăînchiderea tardivă a suturilor | Macrocefalie relativă la dimensiunile feței, baza și vârful nasului îngust e, micrognație | Facies efilat, hipoplazie mandibulă<br><br>Par subțire, friabil | Facies subțire, efilat<br><br>hipoplazie de mandibula | Microcefalie cu ochi proeminenți, baza nasului îngustă, tendința de a sta cu gura desch | suturi craniene largi, păr rar, ochi proeminenți, baza nasului convexă, retrognație cu | păr scalp rar, tegumente ridate, vene proeminente hipertricoză, fontanelă anterioară | bose frontale, față tringhiulară, ochi jos amplasați, cataractă, nas bulbos, micrognație, | Microcefalie cu deficit cognitiv, retinopatie pirgmentară, cataractă, | păr rar, proeminența venelor frunții,<br><br>Macrocefalie relativă, fontanela largă, bose | anomalii craniene variate (craniosinostoză/ fontanele largi). Păr subțire piele foarte subțir |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | anomalii dentare<br>alopecie | , retrognați,buze subțiri | | | isă. Hipertrofie gingivală | micrognație<br>(prin osteoliză mandibulară) dinți înghesuiți | largă<br>Craniosinostoză, frunte lată, triunghiulară, hipoplaei de etaj facial mijlociu, baza nasului convexă,microgn atie, microoftalmoe, urechi displazice jos inserate, microdonție cu oligodonție | calviție prematură | | frontale , facies triunghiular cu hipoplazie mandibulară , hipertelorism<br>Fante palpebrale mici, baza nasului lățită,<br>Cu nări anteversate , urechi jos inserate, gură mica, bărbia rotundă. | e, uscată , translucidă, cu leziuni nodulare cheloide<br>Retracție tegumentară premaxilară și maxilară, cu aspect de pseudoprognatism<br>Opacități corneene prin neovascularizație |
| Lipodistrofie | generalizată | generalizată | generalizată | generalizată și progresivă | generalizată/ dispariția îndeosebi a țesutu | generalizată | generalizată | generalizată usoară, atrofie musc | generalizată | generalizată | generalizată |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | lui adipos la nivelul feței | | | ulară | | |
| DZ | ↔ / ↑↑ | | ↑↑ | ↑ | NU | NU | | NU | NU |
| Insulină | ↔ / ↑↑ | | ↑↑ | ↑↑ | NU | NU | | NU | NU |
| Rezistență la insulină | ↔ / ↑↑ | | ↑↑ | ↑↑ (copilărie) | NU | NU | | NU | NU |
| hipertrigliceridemie | ↔/ ↑↑ | | ↑↑ | ↑↑ | NU | NU | | NU | NU |
| Steatoză | | | Hepatomegalie, abdomen protruzionat | Hepatomegalie, citoliză hepatică, steatoză hepatică | | | | | |
| Leptină | ↔ sau ușor ↓ | | | | | | | | |
| Afectare cardiovasculară | | Ateroscleroză severă. Afectare ischemică cardiacă sau AVC preco | | | Insuficiență tricuspidiană moderat-severă, hipertensiune pulm | | | Afectare cardiacă rară | Fără ateroscleroză |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ce, la vârste de 6-20 ani (medie 14,5 ani) | | | | onară, fără semne de ischemie cardiacă | | | | |
| Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică | Hipoplazie de calviculă acroosteoliză, contractură a articulațiilor, , dermatopatie restrictivă cu atrofie cutanată pigmentări cutanate | Alopecie<br><br>Întârzierea erupției dentare, l pliuri tegumentare, distrofie unghială, coxa valga, contracture articulare progresive dinți înghesuiți, cu erupție întârziată | Degete efilate, tendință la flexie interfalangiană și la flexia coatelor | | | acroosteoliză absența claviculelor, osteoporoză severă, scolioză severă, contracturi articulare, distrogfie unghială, tegumente subțiri, uscate, cu pete maculare brune | hipoplazie unghială și de falange distale | vârstă osoasă întârziată, cifoscolioză toracică, contracturi articulare | | acroosteoliză, contractură progresivă a articulațiilor cifoscolioză<br><br>Atrofie musculară, dar fără deficit muscular |
| Afectare | Inteligență | Dezvoltare | | Dezvoltare | dizabilitate | Dezvoltare | Întârziere | | surditate | Dezvoltare |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| neurologică/intelectuală | normală | mentală și motorie normale<br><br>Afectarea auzului de tip neurosenzorial | intelectuală normală<br><br>Surditate neurosenzorială | intelectuală, hipertonie cu hiperreactivitate | cognitivă normală | de achiziție limbaj, întârziere de achiziții motorii prin hipotonie musculară<br><br>tulburări de conducere auz | neurosenzorială, tulburări de alimentație și de dezvoltare NPI severe, | cognitivă normală | |
| Altemanifestări | Tipul B asociată cu glomeruloscleroză focală segmentară. | | NU par să asocieze predispoziție crescută pentru neoplazii<br><br>Insuficiennță testiculară primară | | | | Carcinom hepatocelular până la finalizarea pubertății | | |
| Prognostic | Supraviețuire necunoscută, | | Speranța de viață peste | | | Deces sub VC 8 luni, | deces până la VC | Prognostic vital variab | Supraviețuire incom |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| cazuri cu deces la vârstă tânără | medie | supra vieți ire maxi mă = 15 ani | 12 ani | il, de la câtev a luni la viața adultă , medie 6 ani | plet cunos cută, posibi l deces în decad a 2 de viață | | | |

VC = vârsta cronologică

TABEL 2 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII PARȚIALE

| Tip | SHORT syndrome | Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome –like lipodystrophy | Lipodistroife neonatală asociată cu mutații e CAV1 | Werner syndrome | Sdr Progeroide cu Cutix laxa | PCYT1A lipodystrophy (CGL tip 5) | Bloom syndrome | Warburg-Cinotti syndrome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Susbtrat genetic | PIK3R1, AD, OMIM #269880 | FBN1, AD, OMIM #616914<br>fibrilina | CAV1, AD, OMIM #601047 | WRN/RECQL2, AR, OMIM #277700 | AD, ADCL3 OMIM #616603<br>AR tip IIB (ARCL2B)<br>OMIM #612940 | AR<br>OMIM #123695 | RECQL3, AR, OMIM #210900) | DDR2, AD, OMIM#618175 |
| Vârsta de debut | Retard de creștere intrauterină | Debut la naștere | Debut de la naștere | Debut în decada 2 | Prenatal | | | |
| Caracteristi | Statură | Creștere | refuzu | Hiposta | Restricț | Statur | Retard de | Statură |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ci generale | mică, Hiperextensibilitate,<br>Depresie oculară, anomalie Rieger (disgenezie cameră anterioară ochi), erupție dentară întârziată | accelerată, | l alimentației falimentul creșterii | tură relativă la TTG | ie de creștere pre și postnatală<br>Hipotonie | ă mică | crestere intrauterină si postnatal | normală |
| Facies | Facies triunghiular, cu frunte proeminentă, ochi înfundați, aripi nazale subțiri, comisuri buzale deprimate, bărbie deprimată, urechi proeminente | facies progeroid, nas cârn proptosis, ochi înfundați, fante palpebrale antimongoloide<br>Arahnodactilie, hiperextensibilitate, miopie, ectopie cristalin, ectazie durală<br>boltă palatină ogivală, | | Cataractă,<br>Voce subțire, pițigăiată<br>Între 20 și 30 ani: atrofie tegumentară, calviție | Facies triunghiular cu bose frontale, urechi proeminent jos inserate, piele laxă și subțire, desen venos superficial, cataractă sau matitate corneană, hiperlaxitate articulară | | Facies prelung și îngust<br>Urechi proeminente, retro și micrognație,aplatizarea oaselor malare<br>Pot dezolta eritem facial, mâini, antebrațe, exacerbat de expunerea la soare | Fante palpebrale înguste, scăderea acuității vizuale, facies prelung, urechi rotate posterior<br>Vascularizație corneană crescută cu apariția panus, nas subțier cu hipoplazie de aripi nazale |
| Lipodistrofie | progresivă (față, torace, membre | Lipodistrofie generalizată, de la | | Lipodistrofie parțială, predom | | | Absența țesutului adipos la nivelul | Lipoatrofie față, mâini și picioare, |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | superioare) cu conservarea feselor și a membrelor inferioare. | naștere | | inent membre | | feței<br>Aspect ”emaciat” în copilărie<br>Obezitate centrală în viața adultă |
| DZ | ↑↑ (adult tânăr) | Fără afectare metabolică | | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ |
| Insulină | ↑↑ | Fără afectare metabolică | | | ↑↑↑ | ↑↑ |
| Rezistență la insulină | ↑↑ (copilărie și adolescență) | Fără afectare metabolică | | | | |
| hipertrigliceridemie | | Fără afectare metabolică | | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ |
| Steatoză | | Fără afectare metabolică | | | Steatoză hepatica precoce și severă | |
| Afectare cardiovasculară | | Dilatare rădăcină aorta PVM | hipertensiune pulmo | Ateroscleroză, BCI | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Fără aterocleroză, fără complicații cardiace ischemice | nară, | | | | | |
| Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică | | Scolioză/ cifoză,<br>pectus excavatum, tendință la cicatrici,<br>hipotonie musculară, pete lentiginoase | cutis marmorată | Pierdere masa musculară, osteroporoză | | | | Hipetrpfia generalizată a articulațiilor mâinilor, contracturi și hipertrofii articulare<br>Anomalii dentare, hiperkeratoză foliculară<br>fibroze palmare, acroosteoliză cu pieredere a unghiilor /degetelor picioare |
| Afectare neurologică /intelectuală | Afectarea auzului de tip neurosenzorial | | | Dezvoltare cognitivă normală | Deficit intelectual moderat<br>Hipotonie generalizată | Dezvoltare cognitivă normală | | |

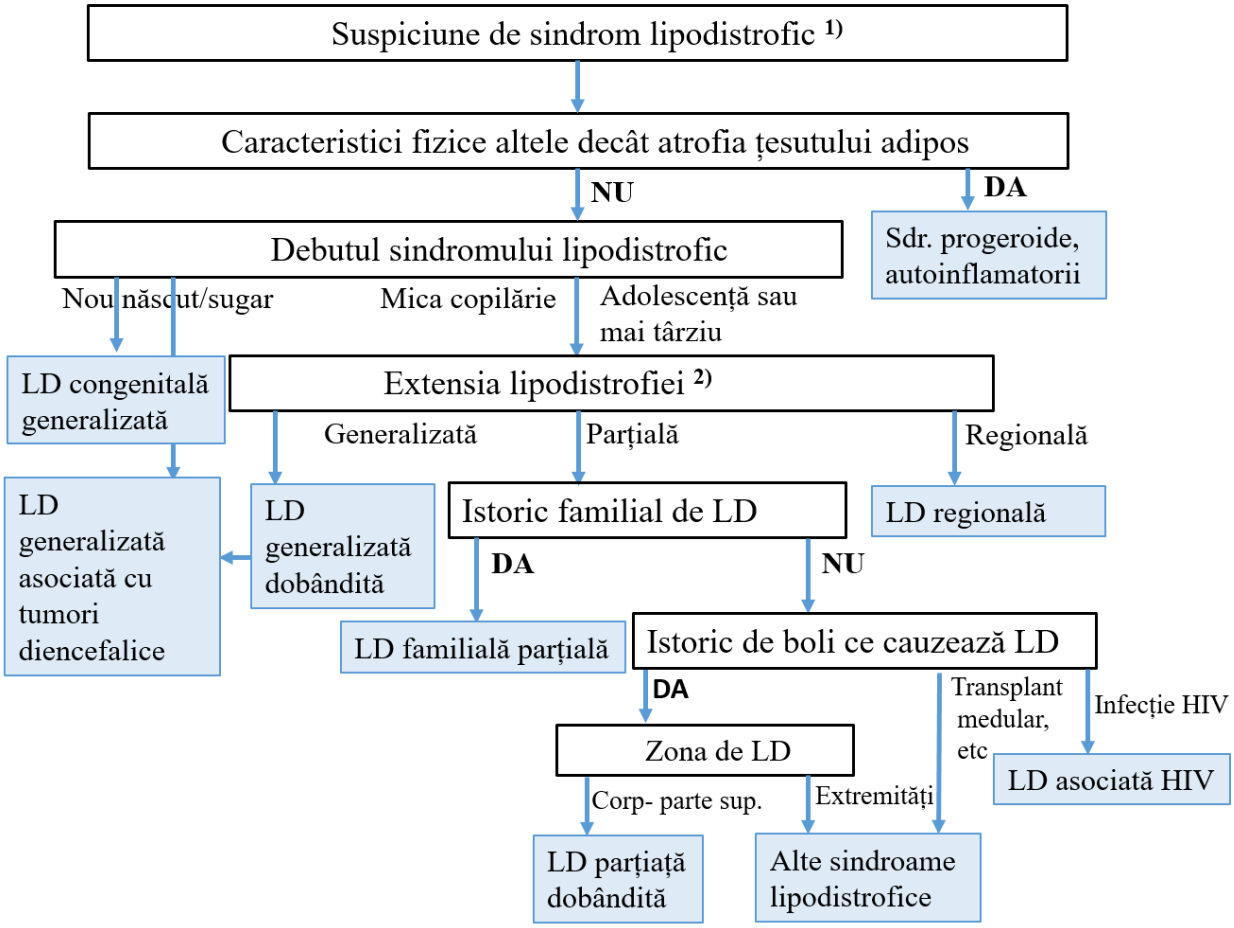
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Alte manifestări | Devoltare pubertară normală | Hipogonadism | Hipotiroidism<br><br>La sexul feminin pubertate întârziată și menopauză precoce<br><br>La sexul masculine progresie pubertară normal, dar uneori evoluție spre atrofie; criptorhidism<br><br>infertilitate masculină în toate cazurile | |
| Prognostic | Durata de supraviețuire necunoscută, unii pot atinge viața adultă | Risc de mailgnități<br><br>Neoplazii tiroidiene,<br><br>melanom meningiom<br><br>sarcoame de țesuturi moi<br><br>leucemii<br><br>neoplaz | Risc crescut de neoplazii, tipuri ca în populația generală cele mai frecvente – leucemii, limfoame<br><br>Supraviețuire maxim 30 ani | Durată de viață medie, câtiva dintre pacienți au depășit 50 ani |

ii
osoase

deces~
50 ani

PVM – prolaps de valvă mitrală

ANEXA 4




Adaptat dupa" Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES)"(12)

1) se suspectează sindroame lipodistrofice la pacienți cu rezistență severă la insulină, diabet zaharat, hipertrigliceridemie și tulburări metabolice, cum ar fi ficatul gras nonalcoolic (NAFLD),

2) Este util RMN ponderat T1 whole-body pentru a evalua lipodistrofia. Când lipodistrofia prezintă o simetrie bilaterală, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie parțială. Când lipodistrofia este asimetrică, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie regională. (LD=lipodistrofie; Sdr.=sindrom)"

# DCI AGALSIDASUM ALFA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA**

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi , si apariția manifestărilor clinice din boala Fabry.

## I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

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

- **Renale**: proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4-5);
- **Cardiace**: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice**: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale**: crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL**: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare**: tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate**: angiokeratoame, dishidroză, telangiectazii;
- **Oculare**: opacități corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase**: osteopenie, osteoporoză.

**2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:**

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala.
- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutatiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A. La femeile purtatoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situeaza la limita inferioara a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutatiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):**

- **Adultii și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α-galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **Adultii și copii de sex feminin**: nivel scăzut al activității α-galactozidazei A în plasma și leucocite si/sau mutatie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacientii diagnosticati incepand cu varsta de 7 ani si eligibili pentru includerea in tratament pot initia tratamentul cu agalsidasum alfa.

**4. Indicațiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):**

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de alfa-galactosidază A).

**5. Obiectivele terapiei terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry**:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

**II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENȚII ADULTI ȘI COPII CU DIAGNOSTIC CONFIRMAT DE BOALĂ FABRY**

Agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute.

Soluţia perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiaşi linii intravenoase.

La **copii şi adolescenţi (7-18 ani)** agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii şi adolescenţi (7-18 ani) cărora li s-a administrat agalsidasum alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neaşteptate privind siguranţa.

Nu s-au efectuat studii la **pacienţii cu vârsta peste 65 ani** şi în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la aceşti pacienţi, deoarece nu s-a stabilit încă siguranţa şi eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la agalsidaza alfa ar fi asociaţi cu efecte clinice semnificative asupra siguranţei (de exemplu reacţii la perfuzie) sau a eficacităţii.

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

Pacienții care prezinta o mutatie sensibilă (’’amenable mutation”) si care au fost tratați cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând

doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezinta o mutatie sensibilă (''amenable mutation") si care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinta medicului sau pacientului pentru terapie orala.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA**

**(anexa 1, anexa 2)**

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA INIȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA**

| Evaluare | Obiective, criterii și mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)<br>Pedigree-ul clinic | inițial<br>inițial<br>inițial<br>inițial, la fiecare 6 luni*<br>inițial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Rata filtrarii glomerulare (Clearance creatinina) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Dializă, transplant (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială ECG, echocardiografie | Inițial, la fiecare 6 luni*<br>Inițial, la fiecare 24 luni la pacienti ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani* |
| | Monotorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
| | Aritmii (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Angor (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Infarct miocardic (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |

| | | |
|---|---|---|
| | Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| Neurologică | Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Toleranța la căldură/frig<br>Durere cronică/acută (da/nu), tratament<br>Depresie (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni* |
| | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*<br>Inițial, la fiecare 24-36 luni* |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 24-36 luni* |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezență, evoluție) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Fumat (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Spirometrie | inițial, anual dacă este anormală, daca este normala la fiecare 24-36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene |
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | inițial, anual |
| | Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.) | inițial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti- agalsidasum beta | Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la initierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea vieții | Chestionar "Inventar sumar al durerii"<br>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)<br>Chestionar PedsQL (copii) | Inițial, la fiecare 6 luni*<br>Inițial, la fiecare 6 luni*<br>Inițial, la fiecare 6 luni* |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

**Notă:**

***** Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

**V. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA** se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

**VI. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY**

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

**VII.** Prescriptori

Medicii din specialitatile nefrologie, cardiologie, genetica medicala, neurologie și pediatrie.

**Anexa Nr. 1**

**REFERAT DE JUSTIFICARE**

**În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry**

**- BOALA FABRY -**

FO nr. Aflat în evidenţă din .....

Număr dosar/

**Pacient**

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

Data naşterii ..... CNP .....

Adresa .....

Telefon .....

Casa de Asigurări de Sănătate .....

**Medic curant**

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

Parafa şi semnătura .....

Specialitatea .....

Unitatea sanitară .....

**1. Solicitare:**

Iniţială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază alfa recomandată .....

**2. Date clinice**

Talia ..... (cm)

Greutatea ..... (Kg)

Data debutului clinic .....

Data confirmării diagnosticului .....

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutaţia identificată .....

Se anexează în copie buletinul de analiză)

**3. Evaluarea renală**

Data .....

Creatinina serică .....

Uree serică .....

Proteinurie .....

Creatininurie .....

Clearance creatininic .....

| | | |
|---|---|---|
| Dializă | Da | Nu |
| Transplant renal | Da | Nu |

**4. Evaluarea cardiovasculară**

Data .....

Tensiunea arterială .....

| | | |
|---|---|---|
| Cardiomiopatie hipertrofică | Da | Nu |
| Aritmii | Da | Nu |
| Angor | Da | Nu |
| Infarct miocardic | Da | Nu |
| Insuficienţă cardiacă congestivă | Da | Nu |
| Electrocardiogramă | Da | Nu |
| Ecocardiografie | Da | Nu |
| Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative | Da | Nu |

**5. Evaluarea neurologică**

Data .....

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

Toleranţa la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

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

**6. Evaluare ORL**

Data .....

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

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data .....

| | | |
|---|---|---|
| Dureri abdominale | Da | Nu |
| Diaree | Da | Nu |

**8. Evaluare dermatologică**

Data .....

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

**9. Evaluare respiratorie**

Data .....

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

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....

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

**11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)**

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

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

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

.....

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

.....

.....

.....

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Agalzidază alfa**

**Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o data la 2 saptamani**

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

**Nr. total de flacoane AGALZIDAZA ALFA a 3,5 mg ..... pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observaţii referitoare la tratament**

.....

.....

.....

**Semnătura şi parafa medicului curant**

**Anexa Nr. 2**

**CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

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

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

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

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

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

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

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data .....”

**DCI: IDURSULFASE**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 40, cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM**

## I. Generalităţi

### Definiţie

Sindromul Hunter este determinat de deficienţa de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan şi dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradaţi în lizozomii diferitelor organe şi ţesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradaţi conduce la alterarea structurii şi funcţiilor ţesuturilor şi celulelor, rezultând multiple disfuncţii de organe şi sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice şi progresive.

Incidenţa estimată a sindromului Hunter este de 0,69 - 1,19 la 100.000 de nou-născuţi, este aproape exclusiv la populaţia masculină, deşi au fost raportate cazuri şi în rândul populaţiei feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X şi până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale acesteia.

### Diagnostic

Diagnosticul precoce este esenţial pentru creşterea şanselor de îmbunătăţire a condiţiei pacienţilor cu sindrom Hunter şi implică o combinaţie între diagnosticul clinic, biochimic şi molecular.

### Diagnosticul clinic

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viaţă. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcţie de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde şi discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuşi diferitelor intervenţii chirurgicale înainte de diagnostic şi de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viaţă simptomele sunt de tip respirator, la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală şi inghinală, statură mică, faţă aspră, macroglosie şi hiperplazie gingivală.

Manifestări clinice

- disfuncţii respiratorii superioare şi creşterea frecvenţei infecţiilor respiratorii superioare;
- sindromul de apnee în somn este una din complicaţiile destul de comune;
- interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter şi este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 şi L2 cu

apariţia cifozei, creşterea diametrului antero-posterior al toracelui şi subţierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;

- abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;
- scăderea acuităţii auditive;
- cardiomiopatie şi boală valvulară;
- neurologic:
  - două treimi din pacienţi au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia şi semnele clinice apar mai târziu cu disfuncţii neurologice minime. La această categorie de pacienţi dezvoltarea psihică şi cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian şi hidrocefaliei;
  - în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieţii ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienţei cardiace.

Prevalenţa semnelor şi simptomatologia clinică a pacienţilor cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

| Organ/Regiune anatomică | Semne/Simptomatologie | Prevalenţa (%) |
|---|---|---|
| Regiunea capului | Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie | 95 |
| ORL | Macroglosie | 70 |
| | Otită medie | 72 |
| | Scăderea auzului | 67 |
| | Obstrucţie nazală | 34 |
| | Creşterea tonsilelor/adenoide | 68 |
| Cardiovascular | Murmur cardiac | 62 |
| | Boală valvulară | 57 |
| Gastro-intestinal | Hernie abdominală | 78 |
| | Hepatosplenomegalie | 89 |
| Osteoarticular | Redoare articulară cu limitarea funcţională sau contractură | 84 |
| | Cifoză/Scolioză | 39 |
| Neurologic | Hidrocefalie | 17 |
| | Convulsii | 18 |
| | Dificultăţi la înghiţire | 27 |
| | Sindrom de canal carpian | 25 |

| | | |
|---|---|---|
| | Dificultăţi de efectuare a manevrelor de fineţe | 33 |
| | Hiperactivitate | 31 |
| | Tulburări cognitive | 37 |
| | Tulburări comportamentale | 36 |

**Diagnosticul biochimic**

În majoritatea cazurilor, glicozaminoglicanii urinari sunt crescuţi, dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter, fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă, dar şi calitativă (prin electroforeză şi cromatografie) şi are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creşterii glicozaminoglicanilor urinari, în special a dermatanului şi heparanului, orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienţei iduronat-2-sulfatazei.

**Diagnosticul molecular**

Deşi nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile-limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale genei.

**II. Tratament**

Tratamentul pacienţilor cu sindrom Hunter se face cu idursulfase care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obţinută dintr-o linie de celule umane, şi care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

**III. Criterii de includere în tratament:**

Pacienţi de sex masculin, dar şi feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deşi toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra şi la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranţă şi un raport beneficiu-risc similar cu al pacienţilor peste 5 ani.

**IV. Criterii de excludere din tratament**

Contraindicaţii absolute:

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;
- istoric de reacţii anafilactice/anafilactoide.

Contraindicaţii relative - administrarea se face după stabilizare şi control:

- tulburări ale sistemului nervos - cefalee, ameţeală, tremor;
- tulburări cardiace - aritmie, tahicardie;
- tulburări cardiace - hiper- sau hipotensiune arterială;
- tulburări respiratorii - dispnee, bronhospasm, hipoxie, afecţiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;
- tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;
- tulburări cutanate - erupţii cutanate extinse, eritem cutanat extins.

**Atenţionări speciale**

La unii pacienţi au fost observate reacţii anafilactice care pot pune viaţa în pericol şi după câţiva ani de la iniţierea tratamentului. Reacţii anafilactice tardive au fost observate şi până la 24 de ore de la reacţia iniţială.

## V. Doze

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacţii adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elaprase în cazul pacienţilor care au fost trataţi timp de mai multe luni în spital şi care au o bună toleranţă la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

## VI. Monitorizarea tratamentului

La pacienţii sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

| | Evaluare | Recomandare |
|---|---|---|
| Istoric medical | Evaluare clinică şi evaluarea dezvoltării | Bianual |
| Examinare fizică | Evaluare clinică, măsurarea greutăţii, înălţimii, tensiunii arteriale, circumferinţa craniului | Bianual |
| Neurologic | Evaluare cognitivă | Anual |
| Cardiovascular | Ecocardiogramă, EKG | Anual |
| Musculoscheletal | Evaluarea osteoarticulară | Anual |

## VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului

- formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică;
- după 6 - 12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident;

- exacerbarea tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei;
- declin neurologic progresiv;
- reacţii adverse grave legate de administrarea idursulfazei;
- comorbidităţi ameninţătoare de viaţă;
- sarcină;
- alăptare.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialităţile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

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

**DCI: VELAGLUCERASE ALFA**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 41, cod (A16AB10): DCI VELAGLUCERASE ALFA**

## I. Indicaţii

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituţie enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienţii care prezintă boala Gaucher de tip 1.

## II. Criterii de includere (prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii):

a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:
- Retard de creștere
- Hepatosplenomegalia simptomatică
- Hb < 10 g/dl
- trombocitopenia < 60.000/mmc
- neutrofile < 500/ mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)
- boală osoasă simptomatică

b. Criteriile de includere în terapia pentru adulţi
- Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
- Pancitopenie acută
- Hb < 8,5 g/dl
- Trombocite < 60.000/mmc
- număr de neutrofile < 500/ mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)
- Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

## III. Criterii de excludere din terapie

- Lipsa de complianţă la tratament;
- Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greaţă, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi faţă de VPRIV.
- Absenţa unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U / kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătăţiri sau înrăutăţirea semnelor clinice şi a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:
    a. splenomegalia;
    b. hepatomegalia;
    c. boală osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologie);
    d. hemoglobina (g/dl);
    e. numărul de trombocite (mii/mmc).

## IV. Tratament

Doza recomandată este de 30 - 60 unităţi/kg (în funcţie de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 μm.

Ajustările dozajului pot fi făcute individual, în baza obţinerii şi menţinerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unităţi/kg la fiecare două săptămâni.
Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerază pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutaţi pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând acelaşi dozaj şi aceeaşi frecvenţă), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

## V. Monitorizarea pacienţilor afectaţi de boala Gaucher

Obiective terapeutice

1. Anemia*):
   - hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
     ≥ 11 g/dl (la femei şi copii);
     ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)
2. Trombocitopenia*):
   - fără sindrom hemoragipar spontan;
   - trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
     de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
     la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)
3. Hepatomegalia*)
   - obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 xN*1)
   - reducerea volumului hepatic cu: 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
     30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*)
   - obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N*2)
   - reducerea volumului splenic cu: 30 - 50% (după primul an de TSE)
     50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*)
   - absente după 1 - 2 ani de tratament
6. Crize osoase*) - absente
7. Ameliorare netă a calităţii vieţii
8. La copil/adolescent:
   - normalizarea ritmului de creştere
   - pubertate normală

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

### Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher

| **Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică** | **Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Care NU au atins ţinta terapeutică | | Care au atins ţinta terapeutică | | În momentul schimbării dozei sau în prezenţa unei complicaţii clinice | |
| | La fiecare 12 luni | La fiecare 12 - 24 luni | La fiecare 3 luni | La fiecare 12 - 24 luni | La fiecare 12 - 24 luni | semnificative |
| **Hemoleucogramă** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hb** | X | | X | | X | X |
| **Nr. trombocite** | X | | X | | X | X |
| **Markeri biochimici**<br>**Chitotriozidaza,** sau alţi markeri disponibili | X | | X | | X | X |
| **Evaluarea organomegaliei*)** | | | | | | |
| Volumul Splenic<br>(IRM/CT volumetric) | | X | | X | X | X |
| Volumul Hepatic<br>(IRM/CT volumetric) | | X | | X | X | X |
| **Evaluarea bolii osoase** | | | | | | |
| 1. IRM**) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral) | | X | | X | X | X |
| 2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)<br>- coloana vertebrală (LL)<br>- pumn şi mână (pentru pacienţi cu vârsta egală sau sub 14 ani) | <br><br>X | X<br>X | | X<br>X<br>X | X<br>X<br>X | X<br>X<br>X |
| 3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural) | | X | | X | X | X |
| **5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV** | | X | | X | X | |
| Teste bio-umorale***) | X | | | X | X | X |
| **Calitatea vieţii** | | | | | | |
| SF-36 Health Survey<br>(sănătate la nivel funcţional şi stare de bine) | X | | | X | X | X |

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de **valoarea normală** corespunzătoare pacientului: pentru **ficat** = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru **splină** = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100.

**) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de acelaşi medic specializat în această direcţie, cu încadrare în grade de severitate Terk şi stadii Dusseldorf.

***) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină.

NOTĂ:
Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial în centrele judeţene nominalizate şi anual în Centrul Naţional de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalul de Urgenţă pentru Copii Cluj-Napoca.

**VI. Prescriptori:** medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, şi pediatrie.

# DCI ELOSULFASE ALFA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA**

**I.Indicații**

**Elosulfase alfa** este indicat pentru tratamentul ***mucopolizaharidozei tip IVA*** (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienţii de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică și cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic și cu evoluție progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă și este cauzată de deficiența enzimei lizozomale N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parțial degradați de tipul keratan-sulfat (KS) şi condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codanta (*galns)* se află pe braţul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

**II. Tratament**

**Alfa elosulfaza** o terapie de substituție enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane *galns* și este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicație anti-inflamatorie non-steroidiană și tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuieşte enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipseşte la pacienţii cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studilor clinice că tratamentul îmbunătăţeşte mersul şi scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

Tratamentul cu elosufase alfa trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face faţă urgenţelor medicale.

***Doze***

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacţii de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

**Populaţii speciale**

- *Vârstnici (≥ 65 de ani)*
  Siguranţa şi eficacitatea elosulfase alfa la pacienţii cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite şi nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la aceşti pacienţi. Nu se cunoaşte dacă pacienţii vârstnici răspund diferit faţă de pacienţii tineri.
- *Copii şi adolescenţi*
  Dozele la copii şi adolescenţi sunt la fel ca la adulţi. Datele disponibile în prezent sunt prezentate in Tabel 1.

***Mod de administrare***: doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienţilor care cântăresc mai puţin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcţie de toleranţă la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 6 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienţilor care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcţie de toleranţă, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 12 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

**Tabelul 1: Volume şi viteze de perfuzie recomandate**

| Greutatea pacientului (kg) | Volumul total de perfuzie (ml) | Pasul 1<br>Viteza de perfuzie iniţială 0-15 de minute (ml/oră) | Pasul 2<br>15-30 de minute<br>(ml/oră) | Pasul 3<br>30-45 de minute<br>(ml/oră) | Pasul 4<br>45-60 de minute<br>(ml/oră) | Pasul 5<br>60-75 de minute<br>(ml/oră) | Pasul 6<br>75-90 de minute<br>(ml/oră) | Pasul 7<br>90+ minute<br>(ml/oră) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **< 25** | 100 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 |
| **≥ 25** | 250 | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

*Anafilaxie şi reacţii alergice grave*

S-au raportat anafilaxie şi reacţii alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător şi echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacţii, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgenţă. La pacienţii care au manifestat reacţii alergice în timpul perfuziei, este necesară precauţie la readministrare.

*Reacţii legate de perfuzie*

Reacţiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacţiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacţii alergice. Pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcţie de gradul de severitate al reacţiei şi să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei şi/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice şi/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacţie gravă trebuie efectuată cu precauţie şi monitorizare atentă de către medicul curant.

*Compresia măduvei spinării/cervicale*

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienţii care au primit elosulfase alfa, cât şi la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinenţă urinară şi a materiilor fecale) şi trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

*Dietă cu restricţie de sodiu*

Acest medicament conţine 8 mg sodiu per flacon şi se administrează în soluţie pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

*Sorbitol*

Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducţia la animale au evidenţiat excreţia de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaşte dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de aşteptat expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, elosulfase alfa trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilităţii în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

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

elosulfase alfa are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat ameţeli în timpul perfuziilor; dacă ameţeala apare după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**Reacţii adverse**

Majoritatea reacţiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacţii adverse apărute după iniţierea perfuziei şi până la sfârşitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice şi au inclus anafilaxie, hipersensibilitate şi vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la ≥ 10% dintre pacienţii trataţi cu Vimizim şi cu ≥ 5% mai mult în comparaţie cu placebo) au fost dureri de cap, greaţă, vărsături, pirexie, frisoane şi dureri abdominale. IR au fost în general uşoare sau moderate, iar frecvenţa a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament şi au avut tendinţa de a avea loc mai puţin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacţiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa.

Reacţiile adverse sunt definite în funcţie de frecvenţă astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

**Tabelul 2: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa MedDRA**

| **Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe** | **MedDRA**<br>**Termenul preferat** | **Frecvenţa** |
|---|---|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar | Anafilaxie | Mai puţin frecvent |
| Hipersensibilitate | | Frecvent |
| Tulburări ale sistemului nervos | Dureri de cap | Foarte frecvent |
| Ameţeli | | Foarte frecvent |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Dispnee | Foarte frecvent |

| | | |
|---|---|---|
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greaţă | Foarte frecvent |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Mialgie | Frecvent |
| Frisoane | | Foarte frecvent |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Pirexie | Foarte frecvent |

**III. Prescriptori**

Medici pediatri, Medicina Interna sau Reumatologie in cazul pacientilor adulti, neurologi, genetica medicala din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul. Evaluare anuala a pacientilor in Centrul de expertiza in boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA**

## I. Indicație

**Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată**

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare doua copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.
În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații ale genei MAN2B1 care afecteaza activitatea enzimei alfa-manozidază.
Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule și organe, ducand la aparitia simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.
Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinata fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

## II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomaliile scheletice și afectarea neurologică, în special miopatică.
Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.
Caracteristicile clinice observate la un individ (precum și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

### 1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:

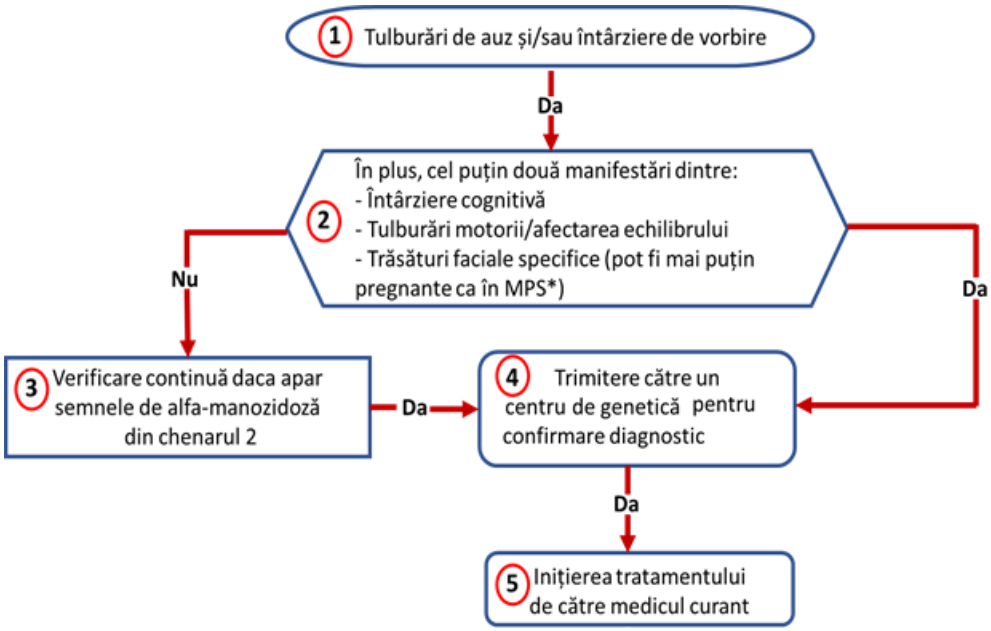
- La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepție a durerii.

- La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
- Imunodeficiență și infecții
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestarile clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.
În final, cei mai mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu rotile și nu vor fi niciodată independenți social.
În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e buna, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

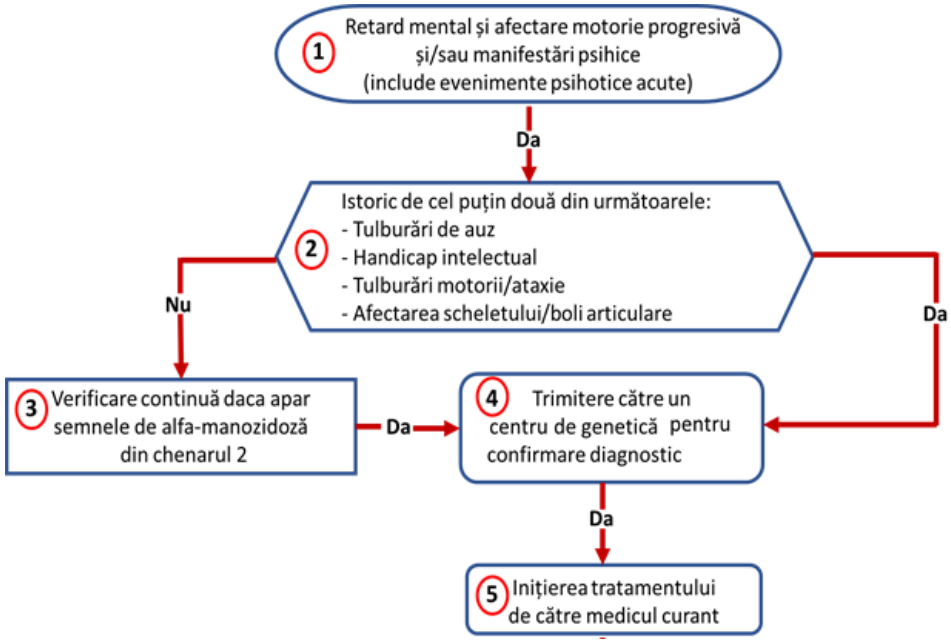
**2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:**
Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.
Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.
Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ)**: niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser ≥4 μmol/L au fost considerate ridicate.
- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblasti (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5–15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
- **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozygote in gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.
- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group,* Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):
- Pacienți ≤ 10 ani




*MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienți > 10 ani



**3. Indicaţiile terapiei cu** velmanaza alfa **în AM:**

**Indicații terapeutice**: terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

**4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:**

- **ameliorarea simptomatologiei şi**
- **prevenirea complicaţiilor tardive ale AM.**

**III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienţii cu AM**

**Doze și mod de administrare** Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.
**Doze**. Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numarul de flacoane care se utilizeaza trebuie calculat in functie de greutatea fiecarui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fractie, acesta trebuie rotunjit la urmatorul numar intreg.

**IV. Contraindicații**
Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

**V. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA**

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Complianța scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

**VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu am la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA**
Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va ramâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienții care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA,** precum și **calitatea vieții** acestora.

| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea evaluării, Recomandări** |
|---|---|---|
| Generală | Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza<br>Ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) | Iniţial<br>Iniţial<br>Iniţial<br>Iniţial, la fiecare 6/12 luni |
| Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea functionalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii. | Ecografie musculo-scheletală<br>Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)<br><br>Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)<br><br>RMN cerebral/ coloana vertebrală și<br><br>Viteza de conducere nervoasă | Iniţial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, si la fiecare 24 luni*<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 24 luni*<br><br>Inițial, si la fiecare 6/12 luni |
| Funcție respiratorie redusă | Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute<br><br>Determinarea saturației de O2<br><br>Spirometrie | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Afectarea funcției cognitive | Evaluare psihologocă | Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Neurologică | Tulburări motorii, ataxie.<br>Examen clinic<br><br>RMN cerebral | <br>Inițial,la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 24 luni* |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)<br>Audiograma/ Potențiale auditive evocate | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Cardiologică | Scăderea capacității de efort<br>EKG<br><br>Ecocardiograma | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni* |
| Nefrologică | Alterarea funcției renale.<br><br>Examen de urina, Urocultură,<br>Creatinină | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Digestivă | Hepato-splenomegalie,<br>Transaminaze (ALAT, ASAT)<br><br>Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic) | <br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Hematologică/Imunologică | Infecții respiratorii recidivante/deficit imun<br>Hemo-leucograma<br><br>Imunograma | <br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Teste specifice de laborator | anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa | La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi) |

| | | |
|---|---|---|
| | Oligozaharide în ser/urină | Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului |
| Durere/calitatea vieţii | Ameliorarea calităţii vieţii-examen clinic obiectiv | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Efecte adverse ale terapiei | Raportare la Agentia Națională a medicamentului | Monitorizare continuă |

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

## VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrica, psihiatrie, nefrologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.”

# DCI CERLIPONASUM ALFA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 44, cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM ALFA**

## I. Indicații

Terapia de substituție enzimatică la pacienții cu ***lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2),*** afecțiune denumită și **deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1).**

Persoanele afectate de boala LCN2 nu au enzima numită TPP1 sau au un nivel foarte scăzut al acestei enzime, ceea ce determină o acumulare de substanțe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părți ale corpului, în principal în creier.

Acest medicament înlocuiește enzima lipsă, TPP1, ceea ce micșorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acționează prin încetinirea evoluției bolii.

Fiecare flacon de conține cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluție (30 mg/ml)

## II. Criterii de includere în tratament

- Pacientii care au un diagnostic de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), confirmat in urma evaluării activității enzimei TPP1
- *In Europa sunt clinici unde se trateaza si la scor 0 sau 1, decizia apartinand medicului
- Există consimțământul scris al părintelui sau tutorelui legal și acordul acestuia, dacă este cazul.
- Parintele sau apartinatorul legal au capacitatea de a respecta cerințele protocolului, în opinia medicului curant.

## III. Criterii de excludere:

- Pacientul are o altă boală neurologică moștenită, de ex. alte forme de LCN sau convulsii fără legătură cu LCN2
- Pacientul are o altă boală neurologică care poate fi cauza declinului cognitiv (de exemplu, traume, meningită, hemoragie)
- Necesită suport de ventilație, cu excepția suportului neinvaziv noaptea
- Are contraindicații pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficiență respiratorie severă sau anomalii de coagulare)
- Are contraindicații pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier)

- Pacientul are infecții severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată
- Pacientul este predispus la complicații după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienții cu hidrocefalie sau șunturi ventriculare
- Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa
- Are o afecțiune medicală sau o circumstanță care, în opinia medicului curant, ar putea compromite capacitatea subiectului de a respecta protocolul terapeutic.
- Refuzul pacientului sau reprezentantului legal de a primi tratamentul cu Cerliponasum alfa.

**Precautii speciale**

Vârsta mai mică de 2 ani. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

## IV. Tratament

***Doze și mod de administrare***

Cerliponasum alfa trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătății cu cunoștințe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, și în cadrul unei unități medicale.

***Doze***

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienților cu vârsta sub 2 ani, se recomandă doze mai mici, (a se consulta RCP produs)

Se recomandă ca în decurs de 30 până la 60 de minute înainte de inițierea perfuziei, pacienții să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoțite sau nu de antipiretice.
Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condițiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile posibile pentru anumiți pacienți.

***Ajustări ale dozei***

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienților care nu pot tolera perfuzia. Doza poate fi redusă cu 50% și/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacții de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul inițial al perfuziei la care s-a produs reacția de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă și/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienților care, în opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creștere a tensiunii intracraniene în timpul

perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greață, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauție sunt foarte importante în cazul pacienților cu vârste sub 3 ani.

***Copii și adolescenți***

Siguranța și eficacitatea cerliponaza alfa la copiii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcție de masa creierului.

Tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost inițiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienții cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcție de vârsta pacienților la momentul tratamentului și trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabel 1).

**Tabel 1: Doza şi volumul de Cerliponasum alfa**

| **Grupe de vârstă** | **Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni**<br>**(mg)** | **Volumul soluției de cerliponază alfa**<br>**(ml)** |
|---|---|---|
| între momentul nașterii și < 6 luni | 100 | 3,3 |
| între 6 luni și < 1 an | 150 | 5 |
| între 1 an și < 2 ani | 200 (primele 4 doze)<br>300 (dozele următoare) | 6,7 (primele 4 doze)<br>10 (dozele următoare) |
| peste 2 ani | 300 | 10 |

**Mod de administrare**

Utilizare intracerebroventriculară.

***Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului***

O tehnică aseptică trebuie respectată cu strictețe în timpul pregătirii și administrării.

Cerliponasum alfa și soluția de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară. Fiecare flacon de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare este conceput ca un produs de unică folosință.

Cerliponasum alfa se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor și unui cateter implantat chirurgical (dispozitiv de acces

intracerebroventricular). Dispozitivul de acces intracerebroventricular ar trebui să fie implantat înainte de administrarea primei perfuzii. Dispozitivul de acces intracerebroventricular implantat ar trebui să fie adecvat pentru a asigura accesul la ventriculele cerebrale în scopul administrării terapeutice.

După administrarea perfuziei de Cerliponasum alfa, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluție de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluției de Cerliponasum alfa și pentru menținerea permeabilității dispozitivului de acces intracerebroventricular. Flacoanele de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Cerliponasum alfa și soluția de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Cerliponasum alfa și soluția de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcție de doză și de volumul administrat.

***Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Cerliponasum alfa***

Administrați Cerliponasum alfa **înainte de** soluția de spălare.

1. Marcați linia de perfuzie cu eticheta „Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară”.
2. Atașați seringa care conține Cerliponasum alfa la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectați seringa la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 µm. Vezi Figura 1.
3. Amorsați componentele perfuziei cu Cerliponasum alfa.
4. Inspectați scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular și pentru posibile infecții. Nu administrați Cerliponasum alfa în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecții cauzate de acesta (**vezi Contraindicatii și Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).
5. Pregătiți scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituției respective.
6. Introduceți acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.
7. Conectați o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageți 0,5 ml până la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular. • **Nu retrageți LCR înapoi în dispozitivul de acces intracerebroventricular**. Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecțiilor (vezi **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).
8. Atașați setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1). • Securizați componentele conform standardului terapeutic al instituției.
9. Așezați seringa care conține Cerliponasum alfa în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.
   **A nu se administra ca bolus sau manual.**
10. Inițiați perfuzia cu Cerliponasum alfa la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

**11.** Inspectați periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

**12.** Verificați ca seringa cu „Cerliponasum alfa” din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringa goală de pompă și deconectați-o de tubulatură. Eliminați seringa goală în conformitate cu cerințele locale.

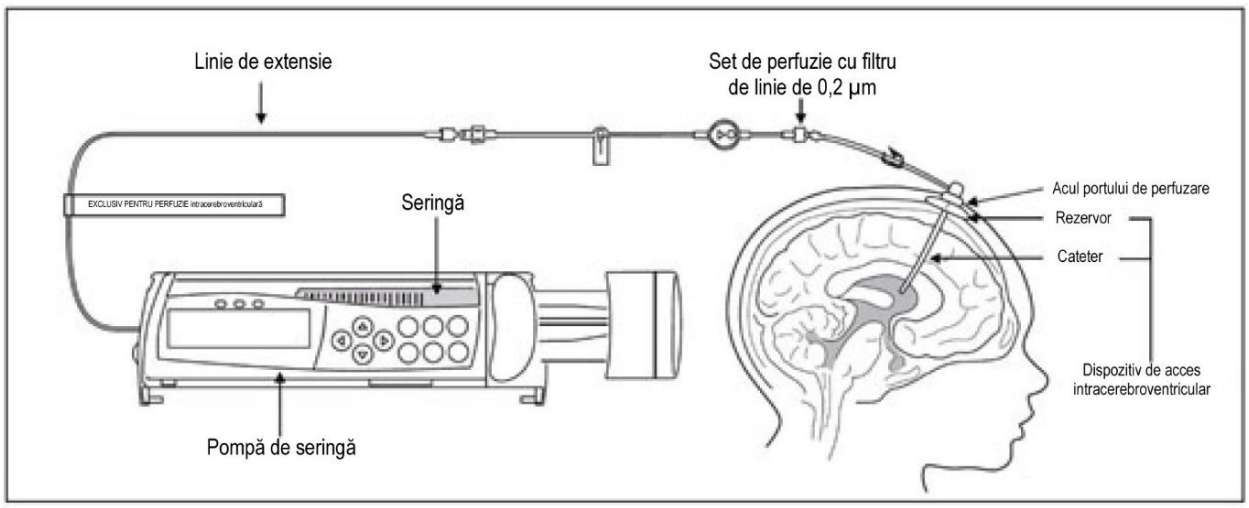



**Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare**

***Perfuzie intracerebroventriculară cu soluția de spălare***

Administrați soluția de spălare furnizată **după** finalizarea perfuziei cu Cerliponasum alfa.

1. Atașați la componentele perfuziei seringa care conține volumul calculat de soluție de spălare.
2. Așezați seringa care conține soluția de spălare în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.
   **A nu se administra ca bolus sau manual**.
3. Inițiați perfuzia cu soluția de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.
4. Inspectați periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.
5. Verificați ca seringa cu „soluție de spălare” din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringa goală de pompă și deconectați-o de linia de perfuzie.
6. Îndepărtați acul portului de perfuzare. Aplicați o ușoară presiune și un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituției.
7. Eliminați componentele sistemului de perfuzie, acele, soluțiile nefolosite și alte materiale reziduale în conformitate cu cerințele locale.

**Contraindicații**

Reacție anafilactică, care poate pune viața în pericol, la substanța activă sau la oricare dintre excipienții Cerliponasum alfa, dacă încercarea de reluare a administrării nu reușește (vezi

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

Pacienți cu LCN2 cu șunt ventriculo-peritoneal.

Cerliponasum alfa nu trebuie administrat în măsura în care există semne de scurgere acută la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular, dispozitivul este defect sau apare o infecție asociată dispozitivului (vezi **Doze și mod de administrare** și **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Complicații asociate cu dispozitivul

La pacienții tratați cu Cerliponasum alfa au fost observate cazuri de apariție a unor infecții asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, inclusiv infecții subclinice și meningită. Meningita poate să prezinte următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate la nivelul gâtului, fotosensibilitate, greață, vărsături și modificări ale stării mentale. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit. În studiile clinice, au fost administrate antibiotice, dispozitivul de acces intracerebroventricular a fost înlocuit, iar tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost continuat.

Înainte de fiecare perfuzie, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să verifice integritatea pielii la nivelul scalpului pentru a se asigura că dispozitivul de acces intracerebroventricular nu este compromis. Printre semnele frecvente ale scurgerilor la nivelul dispozitivului și ale funcționării incorecte a dispozitivului se numără inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanță pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Totuși, aceste semne pot să apară și în contextul infecțiilor asociate cu dispozitivul.

Locul administrării perfuziei trebuie examinat și permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular și/sau dacă acest dispozitiv funcționează incorect, înainte de inițierea perfuziei cu Cerliponasum alfa (vezi **Doze și mod de administrare** și **Contraindicații**). Semnele și simptomele infecțiilor asociate cu dispozitivul pot să nu fie evidente, fapt pentru care probe de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit. Pentru confirmarea integrității dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcționează corect și poate fi necesară înlocuirea dispozitivului de acces înainte de administrarea perfuziilor următoare.

După perioade îndelungate de utilizare apare degradarea materialelor rezervorului dispozitivului de acces intracerebroventricular, în conformitate cu rezultatele preliminare ale testelor realizate în laborator și conform observațiilor din studiile clinice, la aproximativ 4 ani de utilizare.

Înlocuirea dispozitivelor de acces trebuie avută în vedere înainte de sfârșitul perioadei de 4 ani de administrare regulată a Cerliponasum alfa și, în orice caz, trebuie să se garanteze întotdeauna că dispozitivul de acces intracerebroventricular se utilizează în conformitate cu prevederile producătorului dispozitivului medical respectiv.

În cazul în care apar complicații asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultați recomandările producătorului pentru mai multe instrucțiuni.

Se impune prudență în cazul pacienților predispuși la complicații în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienții cu hidrocefalie obstructivă.

## V. Monitorizarea tratamentului

***Monitorizare clinică și paraclinică***

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de inițierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei și după terminarea perfuziei, în cadrul unei unități de asistență medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic și ar putea fi necesară menținerea sub observație pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienților cu vârsta sub 3 ani.

Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienților cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecțiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienți cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienții cardiaci obișnuiți, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivații o dată la 6 luni.

Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi **Doze și mod de administrare**).

Tabel 2: Scala de evaluare clinică a LCN2

| **Domeniul** | **Scorul** | **Evaluarea** |
|---|---|---|
| Funcția motorie | 3 | În mare parte mers obișnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice. |
| | 2 | Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 pași. Va manifesta instabilitate evidentă și poate avea căderi intermitente. |
| | 1 | Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau poate doar să se târască. |

| | | |
|---|---|---|
| | 0 | Nu mai poate să meargă sau să se târască. |
| Funcția de limbaj | 3 | În aparență limbaj normal. Inteligibil și în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin. |
| | 2 | Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziții scurte pentru a transmite înțelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin față de un nivel anterior de abilitate(de la nivelul maxim individual atins de copil). |
| | 1 | Dificil de înțeles. Puține cuvinte inteligibile. |
| | 0 | Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile |

***Copii și adolescenți***

În momentul inițierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienți cu o evoluție avansată a bolii și nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienții cu o afecțiune LCN2 avansată și nou născuții ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potențial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

***Reacție anafilactică***

Nu au fost raportate cazuri de reacție anafilactică în urma utilizării Cerliponasum alfa în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacție anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacții anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestionare, inflamarea buzelor, a limbii și/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinență. Ca măsură de precauție, în timpul administrării trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă se produce o reacție anafilactică, este necesar să se acționeze cu prudență în momentul reluării administrării.

***Conținutul de sodiu***

Acest medicament conține 44 mg de sodiu per flacon de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

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

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale intracerebroventriculară, prin urmare este puțin probabil să se producă interacțiuni între cerliponaza alfa și medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

***Fertilitatea, sarcina și alăptarea***

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea Cerliponasum alfa la femeile gravide. În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu cerliponază alfa, nici la animale nici la om.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectul Cerliponasum alfa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**VI. Întreruperea tratamentului**

- In cazul în care apar reacții alergice care pot pune viața în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacțiile continuă să apară atunci când se administrează din nou cerliponază alfa.
- Dacă pacientul are un dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în zona creierului.
- Dacă pacientul prezintă la momentul administrării semne ale unei infecții asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecției sau problemelor asociate cu dispozitivul.

**Reacții adverse posibile**

*Reacții adverse foarte frecvente* (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- vărsături
- stare de iritabilitate
- convulsii (crize)
- reacții în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestionare, umflarea buzelor, a limbii și/sau a gâtului, scurtarea respirației, răgușeală, învinețirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leșin sau incontinență

*Reacții adverse frecvente* (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene asociate cu dispozitivul
- încetinirea bătăilor inimii
- dispozitivul nu funcționează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată după datele disponibile)

- dispozitivul este dislocat și nu funcționează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie
- inflamare a creierului din cauza unei infecții asociate cu dispozitivul

**Acest medicament poate cauza și alte reacții adverse:**

*Reacții adverse foarte frecvente:*

- durere de cap
- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului
- rezultate anormale ale activității electrice a inimii (ECG)
- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator
- infecții ale nasului sau gâtului (răceală)
- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

*Reacții adverse frecvente:*

- durere
- erupție trecătoare pe piele
- urticarie
- „căderea în față" a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)
- durere de stomac
- scurgeri ale dispozitivului
- vezicule apărute în gură sau pe limbă
- umflarea sau înroșirea pleoapelor și a albului ochilor
- stare de nervozitate
- tulburare la stomac sau în intestine

**Raportarea reacțiilor adverse**

Este necesară raportarea oricărei reacții adverse, inclusive reacții adverse nemenționate în acest protocol. Reacțiile adverse se raportează direct prin intermediul sistemului național de raportare.

## VII. Prescriptori

Medici specialisti in neurologie pediatrică din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE**

## 1. Indicaţii terapeutice

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liaza (ASL), arginaza 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintaza (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil-glutamat (NAG), activator esențial al CPS1 și al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulina (ORNT1).

**Doze şi mod de administrare**

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m2/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenţi şi adulţi.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării.

## 2. Criterii de tratament

**Diagnosticul unei** tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esențial hiperamoniemia.

Diagnosticul acestor deficiente este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentației proteice și se manifestă prin refuzul alimentației, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar și copilul mic, manifestările clinice obișnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitația, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolență, comă. Diagnosticul clinic este susținut de testarea aminoacizilor plasmatici și urinari. Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea in evidenta a mutației specifice fiecărei deficiente).

Tratamentul este indicat în toate formele cu *debut neonatal* (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viaţă) și, de asemenea, la pacienţii cu *debut tardiv* al bolii (deficit enzimatic parţial, manifestat după prima lună de viaţă).

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriționist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulţii şi la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate şi pentru pacienţii cu disfagie.

**3. Monitorizare terapeutică:** concentraţiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esenţiali (în special aminoacizi cu lanţ ramificat), carnitină şi proteine serice trebuie menţinute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menţinută la niveluri mai mici de 1000 µmol/l.

*Abordarea terapeutică nutriţională:* tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conţinut redus de proteine şi în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esenţiali şi de carnitină.

La pacienţii diagnosticaţi cu deficit *neonatal* de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m2/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m2/zi este necesară la pacienţii diagnosticaţi cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantităţi egale şi administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantităţi mari de apă.

In timpul tratamentului se vor urmari atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale şi fosfatului.
- creşteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului şi sodiului.
- creştere ponderală.

**4. Contraindicaţii**

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**5. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienţii cu disfagie datorită riscului potenţial de ulceraţie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conţine 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenţi cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecinţă Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă renală gravă, şi în stările clinice în care apar retenţie de sodiu şi edeme.

Deoarece metabolismul şi excreţia fenilbutiratului de sodiu se desfăşoară la nivelul ficatului şi rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreţia renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienţi, chiar şi în timpul terapiei.

Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgenţă medicală.

**6. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreţia renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol şi valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentraţiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentraţiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

## 7. Reacţii adverse

*Tulburări hematologice şi limfatice*

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puţin frecvente: anemie aplastică, echimoză

*Tulburări metabolice şi de nutriţie*

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetenţă

*Tulburări psihice*

Frecvente: depresie, irascibilitate

*Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: sincopă, cefalee

*Tulburări cardiace*

Frecvente: edem

Mai puţin frecvente: aritmie

*Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greaţă, constipaţie, disgeuzie

Mai puţin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

*Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*

Frecvente: erupţii cutanate, mirosul anormal al pielii

*Tulburări renale şi ale căilor urinare*

Frecvente: acidoza tubulară renală

*Tulburări ale aparatului genital şi sânului*

Foarte frecvente: amenoree, menstruaţie neregulată

**8. Durata tratamentului**

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viața (sau până la realizarea transplantului de ficat).

Întreruperea tratamentului se face numai în situația în care apar reacții adverse severe.

**9. Prescriptori:** medicii din specialitatea endocrinologie si pediatrie.

**DCI MIGLUSTATUM**

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM

### I. Definiție

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

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

Boala Gaucher are 3 forme:

**1.** tip 1;

**2.** tip 2 (forma acută neuronopată);

**3.** tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

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

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substitutie enzimatica (TSE) si terapia de reducere a substratului (TRS) si este necesar toata viata. In tara noastra, sunt disponibile in prezent doua medicamente incadrate in prima categorie TSE (Imiglucerasum si Velaglucerase) care se administreaza intravenos si alte doua din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat si Miglustatum), care se administreaza per oral.

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netratați anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienti cu varsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1 , forma usoara sau medie care nu pot fi suspusi terapiei de substitutie enzimatica (au contraindicatii la TSE). In aceasta situatie Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celalalt medicament din categoria TRS, disponibil in Romania), decizand in consecinta. Inainte de initierea tratamentului pacientii trebuie reevaluați conform tabelului nr. 1.

**Tabelul 1**

| Ex. Bioumorale | Evaluarea organomegaliei** | Evaluarea bolii osoase | Ex. Cardio-Pulmonare | Calitatea Vieții |
|---|---|---|---|---|
| - Hemoleucogramă:<br>Hemoglobina Nr. Trombocite<br>Leucocite<br>- Markeri Biochimici*<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1])<br>ACE<br>Fosfataza acida tartrat rezistenta<br>- Analiza mutațiilor<br>- Teste hepatice<br>AST/ALT<br>bilirubina (directă si indirectă)<br>gamma GT colinesteraza<br>timp de protrombină proteine totale albumina<br>- Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie;<br>HbA1C Calciu; Fosfor;<br>Fosfataza alcalină;<br>Sideremia; feritină<br>- Teste opționale:<br>imunoglobuline cantitativ<br>capacitate totală de legare a Fe,<br>Vit. B12 | 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)<br><br>2. Volumul hepatic (IRM /CT volumetric) | 1. IRM*** (secțiuni coronale; T1 si T2 ) a întregului femur (bilateral)<br><br>2. Rgr.<br>- femur (AP- bilateral)<br>- coloană vertebrală (LL)<br><br>3. DEXA (de coloana lombara si de col femural bilateral) | 1. ECG<br><br>2. Rx. toracic<br><br>3.Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida - PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani. | SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional si stare de bine) |

**Evaluare la stabilirea diagnosticului**

[1] markeri sensibili ai activității bolii

* unul dintre cele trei teste

** organomegalia se va exprima atât in $cm^3$ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

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

## II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustatum numai pacienții adulti cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, ușoară sau moderată și nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicatii):

**1.** Creștere viscerală:

a) Splenomegalie: ≤5 MN* (forma usoara); >5 → ≤ 15 MN* (forma medie)

b) Hepatomegalie: ≤1,25 MN* (forma usoara); >1,25 → ≤ cu 2,5 MN* (forma medie)

*Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicatia mentionata sub tabele.

**2.** Citopenie:

a) Hb scazuta (anemie datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze) - <12 g/dl → ≥10 g/dl (forme usoare); <10 g/dl → ≥ 9 g/dl (forme medii)
b) Trombocite < 150000/mmc → ≥ 120000/mmc (forme usoare); < 120000/mmc → ≥ 60000/mmc (forme medii)

**3.** Boală osoasă usoara/moderata definită prin: dureri osoase (daca se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulara.

## III. Criterii de excludere a pacienților

1. Hipersensibilitatea la substața activă sau la oricare dintre excipienți
2. Insuficiență renală severă (clearance-ul la creatininei < 30ml/min și 1,73$m^2$)
3. Insuficiență hepatică
4. Sarcină și alăptare

## IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru care pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netratați anterior. Pacienții care au contraindicații la terapia de substituție enzimatică sau la care terapia de substituție enzimatică nu a demonstrat îmbunătățirea statusul clinic pot fi tratați cu Miglustatum în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei și la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/minut și 1,73 $m^2$, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienții cu un clearance al creatininei ajustat la 30-50 ml/minut și 1,73 $m^2$ administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

## V. Monitorizarea pacienților

„Intervalele monitorizarea a pacienților cu boală Gaucher tip I ușoară sau moderată se vor efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

**1.** Anemia:

- hemoglobina trebuie să crească:
  - ≥ 11 g/dl (la femei);
  - ≥ 12 g/dl (la barbati)

**2.** Trombocitopenia:

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească:
  - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
  - la valori normale (la pacienții splenectomizați)

**3.** Hepatomegalia

- obținerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN [1])

**4.** Splenomegalia

- obținerea unui volum splenic ≤ 2-8xN [2])

**5.** Dureri osoase

- absente

**6.** Crize osoase

- absente

**7.** Ameliorare netă a calității vieții

Notă:

**[1])** multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

**[2])** multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

**Tabelul II**
**Evaluare in cursul monitorizării**

| Parametru | La fiecare 6 luni | La fiecare 12-24 luni |
|---|---|---|
| Hemoleucograma | | |
| Hb | X | X |
| Nr. Trombocite | X | X |
| Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1]) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta | | X (oricare din teste) |
| Evaluarea organomegaliei* | | |
| Volumul Splenic (IRM/CT volumetric) | | X |
| Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric) | | X |
| Evaluarea bolii osoase | | |
| 1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral) | | X |
| 2. Rgr.:<br>- femur (AP- bilateral)<br>- coloana vertebrala (LL) | | X<br>X<br>X |
| 3. DEXA (de coloana lombara si de col femural) | | X |

| | | |
|---|---|---|
| Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV | | X |
| Teste bio-umorale*** | X | |
| Calitatea vieții | | |
| SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine) | | X |

[1] markeri sensibili ai activității bolii

* organomegalia se va exprima atât in $cm^3$ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN)

corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

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

*** A se vedea in tabelul nr. I

## VI. Criterii de intrerupere a tratamentului

1. Eventualele efecte adverse ale terapiei care impiedica pacientul sa continuie tratamentul:
   - diaree (raportata la 80% dintre pacienti), flatulenta si dureri abdominale.
   - tremor (raportat la 37% dintre pacienti)
   - scadere in greutate (raportata la 8% dintre pacienti).
2. Evolutie nefavorabila a bolii sub tratament
3. Lipsa de complianta la tratament.

In situatia intreruperii tratamentului cu Miglustatum se va avea in vedere tratamentul cu Eligustat.

## VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

**NOTĂ:**

Monitorizarea pacienților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Spitalul Clinic Județean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj.

# DCI: PLERIXAFOR

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47, cod (A16AX07): DCI PLERIXAFOR**

**Indicaţie**

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creşterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienţii cu limfom şi mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

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

**Doza recomandată** de plerixafor este de 0,24 mg/kg şi zi. Trebuie administrată prin injecţie subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de iniţierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creşterea expunerii odată cu creşterea greutăţii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depăşească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (şi până la 7) zile consecutive.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

- Efecte hematologice
  - **Hiperleucocitoză**

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF creşte numărul de leucocite circulante, precum şi populaţiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienţii cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste 50 x $10^9$/l trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

  - **Trombocitopenie**

Trombocitopenia este o complicaţie cunoscută a aferezei şi a fost observată la pacienţii trataţi cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toţi pacienţii trataţi şi supuşi aferezei.

- Reacţii alergice

Plerixafor a fost mai puţin frecvent asociat cu potenţiale reacţii sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacţie periorbitară, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

- Reacţii vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacţii vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică şi/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

- Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariţiei foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi şi/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrităţii splinei.

- Sodiu

Mozobil conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conţine sodiu".

**Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**Prescriptori:** medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

# DCI: SAPROPTERINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 48, cod (A16AX07S): DCI SAPROPTERINUM**

**Criterii de includere:**

- Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienţi adulţi, adolescent şi copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

**TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)**

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum şi a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentraţiei plasmatice de fenilalanină şi echilibrul nutriţional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecţiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

**FCU**

Doza de iniţiere a tratamentului cu sapropterina la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 şi 20 mg/kg/zi, pentru a obţine şi menţine concentraţiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

**Deficitul de BH4**

Doza de iniţiere a tratamentului la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg şi zi.

**Ajustarea dozei**

Doza zilnică calculată pe baza greutăţii corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Concentraţiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de iniţiere recomandată şi săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere ≥ 30% a concentraţiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentraţiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienţii care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie consideraţi ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenilalanină şi tirozină, a aportului nutriţional şi a dezvoltării psihomotorii).

**Criterii de excludere**

- non-responsivi
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Prescriptori:** medici din specialitatea diabet, nutriţie şi boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

**DCI TEDUGLUTIDUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM**

Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

## I. Indicaţia terapeutica

Teduglutida este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

## II. Criterii de includere in tratament:

- Pacienți cu vârsta de 1 an si peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
- Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
- În cazul pacienților copii și adolescenți, înaintea inițierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.
- În cazul pacienților adulți, înainte de inițierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoțită de înlăturarea acestora.
- Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
- Pacienți cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriție parenterală

## III. Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.
Initierea si monitorizarea trebuie sa fie efectuata doar dupa ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor administrate parenteral și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Doze

*Copii şi adolescenţi (≥1 an)*

Doza recomandată de teduglutidă la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea
flaconului cu concentrația de 1,25 mg si de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienții cu o greutate corporală >20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.
Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă..

*Tabelul 1*

| Greutate corporală | **Concentrația de 1,25 mg**<br>Volum de injecție |
|---|---|
| 5-6 kg | 0,10 ml |
| 7-8 kg | 0,14 ml |

| | |
|---|---|
| 9-10 kg | 0,18 ml |
| 11-12 kg | 0,22 ml |
| 13-14 kg | 0,26 ml |
| 15-16 kg | 0,30 ml |
| 17-18 kg | 0,34 ml |
| 19-20 kg | 0,38 ml |
| >20 kg | Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg |

Adulți (peste 18 ani)
Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului.
În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.
Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

*Tabelul 2*

| Greutate corporală | **Concentrația de 5 mg**<br>Volum de injecție |
|---|---|
| 38-41 kg | 0,20 ml |
| 42-45 kg | 0,22 ml |
| 46-49 kg | 0,24 ml |
| 50-53 kg | 0,26 ml |
| 54-57 kg | 0,28 ml |
| 58-61 kg | 0,30 ml |
| 62-65 kg | 0,32 ml |
| 66-69 kg | 0,34 ml |
| 70-73 kg | 0,36 ml |
| 74-77 kg | 0,38 ml |
| 78-81 kg | 0,40 ml |
| 82-85 kg | 0,42 ml |
| 86-89 kg | 0,44 ml |
| 90-93 kg | 0,46 ml |

**Mod de administrare:**
Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

## IV. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau urmele reziduale de tetraciclină.
- Tumoră malignă activă sau suspectată.

- Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
- Pacienți cu enterită de radiație, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.
- Pacienți cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
- Pacienți cu imunosupresie intensivă.

**V. Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu teduglutidă**
Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

**VI. Medici prescriptori:** Tratamentul se iniţiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie,gastroenterologie pediatrica, pediatrie, medicină internă, terapie intensiva neonatala, anestezie si terapie intensivă.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS

Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)

RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienților cu tulburări ale ciclului ureei (TCU), inclusiv deficite de carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) și sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor. RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).

Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

Criterii de includere în tratament

Pacienți cu tulburări ale ciclului ureei (TCU) atat primara (boala congenitala de metabolism) cat si secundara altei afectiuni hepatice.

Prezentare clinică

Nou-născuți: letargie, vărsături, lipsă de dorință de a mânca lapte matern sau alte alimente bogate în proteine

Simptome de encefalopatie: iritabilitate, stupoare, halucinații, iluzii și comă, patologie psihiatrica, sindrom Reye (inalt sugestiv pentru boala congenitala de metabolism).

Simptome de criză hiperamoniemică: tremor, convulsii, comă.

Funcție neurologică/cognitivă afectată

Teste diagnostice de laborator

Amoniac, pH și CO2, gaura anionica, glucoză, probe hepatice, cromatografie de aminoacizì in plasma, acid orotic: amoniac ridicat alaturi de o glutamina crescuta sugerează puternic un UCD.

Diagnostic diferential

Diagnosticul diferențial este esențial pentru stabilirea unui regim complet de tratament.

Criterii de excludere din tratament

Lipsa confirmarii diagnosticului de tulburare de ciclu ureic

Pacientul confimat cu tulburari ale ciclului ureic dar a carui afectiune este controlata doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor

Tratament (se va descrie dar fara a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc.)

RAVICTI trebuie prescris de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.

Doze

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcție de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.

Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieții, cu excepția cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.

Adulți, adolescenți și copii

Doza recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat acid fenilbutiric și pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.

Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeței corporale și variază de la 4,5 ml/m2 și zi până la 11,2 ml/m2 și zi (5,3 g/m2 și zi până la 12,4 g/m2 și zi) și trebuie să țină cont de următoarele:

Doza zilnică totală trebuie fracționată în prize egale și administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la șase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și de 0,5 ml pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Doza inițială recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat fenilbutirat

8,5 ml/m2 și zi (9,4 g/m2 și zi) la pacienții cu aria suprafeței corporale (ASC) < 1,3 m2

7 ml/m2 și zi (8 g/m2 și zi) la pacieniți cu ASC ≥ 1,3 m2

Doza inițială pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI

Pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care contine aceeași cantitate de acid fenilbutiric. Conversia se realizează astfel:

Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu comprimate

(g) x 0,86

Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu pulbere

(g) x 0,81

Doza inițială la pacienții care trec de la administrarea de injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de

sodiu la RAVICTI

După ce au fost stabilizați cu administrare controlată de amoniac, pacienților care trec de la administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI trebuie să li se administreze o doză de RAVICTI aflată la extremitatea superioară a intervalului de doze de tratament (11,2 ml/m2 și zi), cu determinarea concentrațiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.

Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m2 și zi - 11,2 ml/m2 și zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienții stabilizați, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:

Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 50% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;

Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 100% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;

Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită și se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4-8 ore.

Ajustarea dozei i monitorizarea la adulți, adolescenți și copii

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Azotul reprezintă aproximativ 16% din greutatea proteinelor alimentare. Dat fiind că aproximativ 47% din azotul alimentar se excretă ca reziduu, iar un procent de aproximativ 70% dintr-o doză administrată de acid 4-fenilbutiric (PBA) va fi convertit în fenilacetilglutamină urinară (U-PAGN), doza inițială estimată de fenilbutirat de glicerină pentru o perioadă de 24 de ore este de 0,6 ml fenilbutirat de glicerină per gram de proteine alimentare ingerate în perioada de 24 de ore, presupunând că întreaga cantitate de azot rezidual este acoperită de fenilbutirat de glicerină și excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).

Ajustarea în funcție de concentrația plasmatică de amoniac

Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentrației plasmatice de amoniac în condiții de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. La sugari și copiii mici (în general, cu vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineața trebuie să se mențină sub LSN.

Ajustarea în funcție de fenilacetilglutamina urinară

Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină și pentru a evalua complianța. Fiecare gram de U-PAGN excretat într-un interval de 24 de ore acoperă azotul rezidual generat de 1,4 grame de proteine alimentare. Dacă excreția U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creștere.

În ajustarea dozei trebuie să se țină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, așa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore și de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.

Valorile punctuale ale concentrației U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului și/sau lipsa de complianță:

9000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani

7000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta >2 ani, cu aria suprafeței corporale ≤1,3

5000 micrograme (μg)/ml pentru pacieniți cu vârsta >2 ani, cu aria suprafeței corporale >1,3

Dacă valorile punctuale ale concentrației U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianței la tratament și/sau monitorizarea eficacității administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentație) luându-se în considerare creșterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienții complianți, cu scopul de a obține controlul optim al amoniacului (valori în condiții de repaus alimentar în limite normale pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și sub jumătate din LSN pentru pacieniți de vârste mai mari).

Ajustarea în funcție de valorile concentrațiilor plasmatice ale fenilacetatului și fenilacetilglutaminei Simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie, în absența valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurente pot fi semne ale toxicității acidului fenilacetic (PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatice ale PAA și PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentrația plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în μg/ml) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienții fără acumulare de PAA. La pacienții în cazul cărora raportul dintre PAA și PAGN depășește 2,5, creșterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu augmenteze formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentrațiile plasmatice ale PAA, din cauza saturării reacției de conjugare. În astfel de cazuri, creșterea frecvenței administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA:PAGN mai mic. Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenție atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.

Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS)și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)

Siguranța și eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienților cu deficit de N-acetilglutamat-

sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Dozele sunt similare pentru pacienții adulți și pentru pacienții copii și adolescenți.

Doză omisă

Orice doză care nu a fost luata trebuie omisă și trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulți și în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecți cu vârsta ≥ 65 ani suficient pentru a determina dacă aceștia răspund în mod diferit față de subiecții mai tineri. În general, se impune precauție în stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic, începând de obicei cu doze situate la nivelul inferior ale intervalului de doze recomandate, luându-se în considerare frecvența mai mare a insuficienței hepatice, renale sau cardiace și a comorbidităților sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.

Insuficiența hepatică

Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate (4,5 ml/m2 și zi) și trebuie menținută la nivelul minim necesar pentru a controla valorile amoniacului pacientului. O valoare a raportului PAA plasmatic: PAGN mai mare de 2,5 poate indica saturarea capacității de conversie a PAA în PAGN și necesitatea ca doza să fie redusă și/sau frecvența administrării dozelor să crească. Raportul concentrațiilor plasmatice PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor.

Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei și insuficiență renală; nu se cunoaște siguranța fenilbutiratului de glicerină la pacienții cu insuficiență renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. De preferință, la acești pacienți tratamentul trebuie inițiat și menținut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.

Mod de administrare

Administrare orală sau gastrointestinală.

RAVICTI trebuie luat cu alimente și administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat și amestecat într-un volum mai mare de alt lichid, deoarece fenilbutiratul de glicerină este mai greu decât apa, fapt ce poate duce la administrarea incompletă. RAVICTI poate fi adăugat într-o cantitate mică de piure de mere, ketchup sau piure de dovleac și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree și Citrulline) și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.

Pacienții trebuie informați că seringile pentru administrare orală cu marcajul CE compatibile cu insertul pentru seringă integrat în flacon, de dimensiunea adecvată pentru volumul de doză prescris, pot fi procurate de la farmacie.

Pentru pacienții care nu pot utiliza medicamentul pe cale orală, RAVICTI poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau sondă pentru gastrostomă din silicon de uz medical, cu marcajul CE. Nu se recomandă administrarea unei doze de 0,5 ml sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojejunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substantei active la în cazul utilizării acestei scheme terapeutice.

Contraindicatii

Hipersensibilitate la substanța activă.

Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

Chiar și în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienți să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.

Absorbția scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală

Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subțire, separând fracțiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulație. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absența acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbția lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină și/sau de absorbție a fenilbutiratului și la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală.

Neurotoxicitate

Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greață, vărsături, somnolență) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 și 1285 µg/ml la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacieniți (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolență, confuzie, greață și letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.

Dacă simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie sunt prezente în absența unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurente, se va măsura valoarea concentrației plasmatice a PAA și a raportului PAA: PAGN și trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creșterea frecvenței administrării dozelor dacă valoarea PAA depășește 500 µg/l, iar raportul concentrațiilor plasmatice ale PAA: PAGN depășește 2,5.

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze amoniemia

Corticosteroizi

Utilizarea corticosteroizilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp și poate crește concentrația plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroizi și fenilbutirat de glicerină.

Acid valproic și haloperidol

Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic și de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei.

Probenecid

Probenecidul poate inhiba excreția pe cale renală a metaboliților fenilbutiratului de glicerină, inclusiv

a PAGN.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace.

Sarcina

RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină.

Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menține valorile normale ale aminoacizilor esențiali și ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U- PAGN și/sau PAA și PAGN plasmatic, precum și ale raportului PAA plasmatic:PAGN.

Criterii pentru intreruperea tratamentului

Reactii adverse severe

Post transplant de ficat ortotopic

Lipsa beneficiului terapeutic

Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul

Prescriptori

Medici din specialitatile: pediatrie, genetica medicala, neurologie pediatrica, neonatologie, gastroenterologie, medicina interna, neurologie, anestezie terapie intensiva, endocrinologie, boli infectioase, hematologie.”

**DCI**: **ELIGLUSTAT**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT**

**Indicaţii: tratamentul de lungă durată la pacienţii adulţi (≥ 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

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

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

## A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

**Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglustat pacienţii adulţi (≥ 18 ani) cu diagnostic** documentat **(specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienţii care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:
1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
   a) Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)
   b) Trombocite < 60.000/mmc sau
   c) Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienţii care au primit anterior tratament specific de substituţie enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:
1. Creştere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă
2. Citopenie:
   a) Hb: normal sau scăzută < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)
c) Neutropenie (< 500/mmc): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecţie (absentă sau prezentă)

**3.** Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Iniţierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de iniţierea tratamentului cu eliglustat, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

## B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

**Doze**

- La metabolizatorii intermediari (MI) şi la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi.
- La metabolizatorii lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

**Contraindicaţii:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Pacienţi care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A şi pacienţi care sunt metabolizatori lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situaţii determină concentraţii plasmatice semnificativ crescute de eliglustat.

**Atenţionări speciale:**

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) şi metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.
2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
3. Pacienţi cu insuficienţă renală. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
4. Pacienţi vârstnici ($\geq$ 65 ani). În studiile clinice au fost înrolaţi un număr limitat de pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu s-au observat diferenţe semnificative între profilurile de eficacitate şi siguranţă ale pacienţilor vârstnici şi ale pacienţilor tineri.
5. Pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglustat la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează

că eliglustatul poate provoca prelungirea uşoară a intervalelor pe ECG la concentraţii plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglustat trebuie evitată la pacienţii cu afecţiuni cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit şi în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) şi clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina şi alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglustat în cursul sarcinii şi al alăptării.

## C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENŢII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT

Anumiţi pacienţi netrataţi anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puţin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La aceşti pacienţi, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.
La pacienţii cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituţie enzimatică la eliglustat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcţie de toţi parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.
Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituţie enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

**Reacţii adverse**
Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare şi tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacţie adversă la eliglustat este diareea. Reacţia adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

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

1. Lipsă de complianţă la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, necesitatea utilizării unor medicaţii concomitente contraindicate

**Prescriptori:** Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM**

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbaţii şi femeile.

Mutaţiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele şi ţesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea şi mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutaţii ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat**
În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eşecul organic. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pot pune viaţa în pericol.

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

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**
Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutaţiilor. O menţiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor în vederea precizării stării de purtător.

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

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").**

**II. Indicaţiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):**

Migalastatul este un şaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv şi reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutaţii sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic şi uşurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabileşte activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 şi a substraturilor asociate.

**Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulţilor şi adolescenţilor în vârstă de cel puţin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) şi care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").**

Mutaţiile genei GLA sensibile şi non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutaţiile genei GLA sunt disponibile şi furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menţionate privind nucleotidele reprezintă modificări potenţiale ale secvenţei ADN, care determină mutaţia la nivelul aminoacizilor. Mutaţia la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenţei proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilităţii la tratament:

- Dacă o dublă mutaţie este prezentă în acelaşi cromozom (la bărbaţi şi femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutaţie este înscrisă ca menţiune separată;
- Dacă o dublă mutaţie este prezentă în doi cromozomi diferiţi (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutaţiile individuale este sensibilă.

**III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):**

- **ameliorarea simptomatologiei şi**
- **prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcţia renală:**
  În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituţie enzimatică), funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE şi în faza de extensie deschisă: **Funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**
- **Rezultatele privind funcţia cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**
  După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.
- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE şi în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale

concentraţiilor plasmatice de lyso-Gb3 şi ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstiţiale renale la pacienţii cu mutaţii sensibile.
- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentraţiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale şi, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**
- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace şi cerebrovasculare sau deces, a evidenţiat o frecvenţă a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul iniţial la luna 6, în ceea ce priveşte diareea, precum şi cu ameliorări în ceea ce priveşte refluxul la pacienţii care prezentau simptome la momentul iniţial.
- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienţii trecuţi de la tratament anterior cu TSE. La pacienţii netrataţi anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătăţiri semnificative în domeniile vitalităţii şi sănătăţii generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

**IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienţii cu boală Fabry**

**Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeaşi oră.**
Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi şi la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

**Mod de administrare migalastat:** expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente **cu cel puţin 2 ore înainte şi 2 ore după administrarea** migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeaşi oră. Capsulele trebuie înghiţite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

**Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.**

**V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)**
- Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale, a parametrilor ecocardiografici şi a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienţii care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuţi la acest tratament.
- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.
- Reacţii adverse severe la medicament

**Contraindicaţii:**
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- pacienţi cu mutaţii non-sensibile.

- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
- pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 $m^2$.
- adolescenți cu vârsta ≥12ani - <18 ani și greutate < 45 kg*

* criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

## VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boala Fabry la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu migalastat

| Evaluare | Obiective, criterii şi mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice | iniţial |
| | Activitatea enzimatică | iniţial |
| | Genotip | iniţial |
| | Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) | iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Dializă, transplant (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*) |
| | Monitorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Infarct miocardic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică | Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Toleranţa la căldură/frig | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Durere cronică/acută (da/nu), tratament | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*) |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Audiograma | Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*) |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Spirometrie | iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene |
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | iniţial, anual |
| | Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.) | iniţial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta | Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea | Chestionar "Inventar sumar al durerii" | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |

| | | |
|---|---|---|
| vieţii | Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)<br>Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

**Notă**

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

**Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.**

## VII. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry

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

## VIII. Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie şi pediatrie.

**Anexa Nr. 1**

## REFERAT DE JUSTIFICARE

## În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

## - BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
**Pacient**
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
**Medic curant**
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....

**1. Solicitare:**
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de Migalastatul recomandată .....
**2. Date clinice**
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
**3. Evaluarea renală**
Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu
**4. Evaluarea cardiovasculară**
Data .....
Tensiunea arterială .....
Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu
Aritmii Da Nu
Angor Da Nu
Infarct miocardic Da Nu
Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu
Electrocardiogramă Da Nu
Ecocardiografie Da Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu
**5. Evaluarea neurologică**
Data .....

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....
Toleranţa la căldură/frig .....
Durere cronică/acută .....
Tratament antialgic .....

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

**6. Evaluare ORL**

Data .....

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

**7. Evaluare gastroenterologică**

Data .....

| | | |
|---|---|---|
| Dureri abdominale | Da | Nu |
| Diaree | Da | Nu |

**8. Evaluare dermatologică**

Data .....

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

**9. Evaluare respiratorie**

Data .....

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

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....

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

**11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)**

Data completării .....
Chestionar "Inventar sumar al durerii"
Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)
Chestionar PedsQL (copii)

**12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări) .....**

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

.....

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

.....
.....
.....

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Migalastatul**

**Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeaşi oră, conform Indicaţiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) şi anexa 1.**

**Perioada de tratament recomandată: în funcţie de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viaţa.**

**Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observaţii referitoare la tratament**

.....
.....
.....

**Semnătura şi parafa medicului curant**

**Anexa Nr. 2**

## CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADULT

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

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

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

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

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

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

Nume prenume pacient,
Semnătura,

Nume prenume medic curant,
Semnătura,

Data .....

**CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADOLESCENT (12-18 ani)**

Subsemnatul

Adolescentul: ……..
CNP adolescent: ……..

Subsemnaţii ……,
CNP: ……..
CNP: ……..
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Cu domiciliul în ....., telefon ..... în calitate de reprezentant legal al adolescentului ……..……, diagnosticat cu ……..…….. sunt de acord să urmeze tratamentul cu …… suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

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

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

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

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

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

Nume prenume (părinţi sau aparţinători)
Semnătura,

Nume prenume adolescent(in vârsta de 12-18 ani)
(facultativ)

Nume prenume medic curant,
Semnătura,

Data .....”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN**

**Porfirie Hepatică Acută (PHA)** este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiași familii. Cauza este deficiența unor enzime specifice cu funcție în biosinteză hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice și modificările histologice.

O cantitate prea mare de AAL şi PBG poate leza nervii şi poate provoca crize grave de durere, greaţă, slăbiciune musculară şi modificări ale funcţiei mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri şi greaţă. Complicaţiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice şi boli hepatice.

Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimatice, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esențială a proteinelor care conțin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.

Exista **4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA)** care necesita confirmare genetica:

- **Porfiria Acută Intermitentă (PAI)**
- **Coproporfiria Ereditară (CPE)**
- **Porfiria Variegata (PV)**
- **Deficiența de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)**

**I. Indicatia terapeutica (face obiectul unui contract cost –volum)**

**GIVOSIRAN** este indicat pentru tratamentul **porfiriei hepatice acute (PHA) la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.**

**II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran**

**II.1. Criterii de includere in tratament**

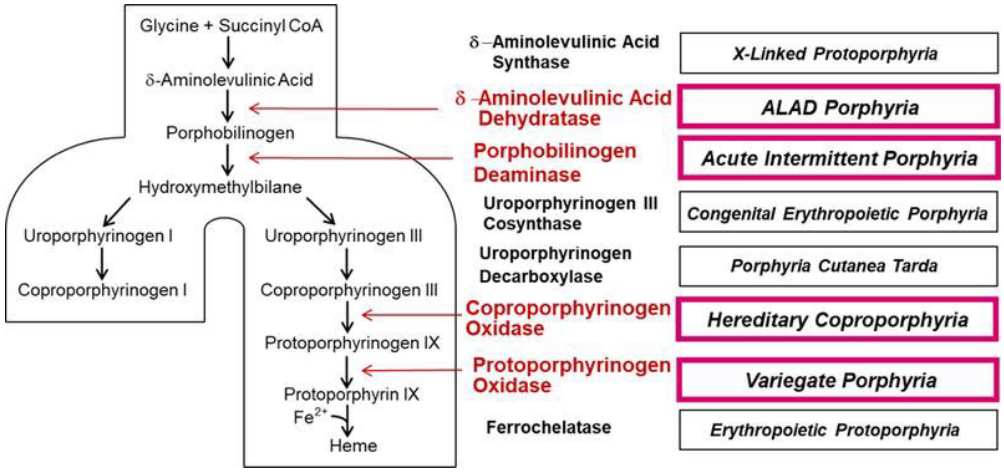
Pacienti adulti si adolescenti cu varsta de 12 ani si peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatica acuta.

**Porfiria acută intermitentă (PAI)**, cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutația celei de-a treia enzime din calea de biosinteză a hemului, cunoscută sub numele de **porfobilinogen deaminază (PBGD) sau hidroximetilbilan sintază (HMBS).**

**Coproporfiria ereditară (CPE) și Porfiria variegata (PV)** rezultă din mutația enzimei a șasea și a șaptea din cale [**coproporfirinogen oxidazei (CPOX)** și respectiv

**protoporfirinogen oxidazei (PPOX)**]. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE și PV- se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL și PBG și provocând simptome neurologice. Acești porfirinogeni (adică porfirinogeni reduși) se oxidează și la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante și pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creșterile AAL și PBG pot fi mai puțin proeminente în CPE și PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE și PV pot fi severe și pot pune viața în pericol.

**Porfiria prin deficiența de AAL dehidrază (acid δ- aminolevulinic dehidrază)** se datorează mutației AALD, a doua enzimă din cale și este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creșteri marcate ale AAL urinară și ale coproporfirinei III și ale protoporfirinei eritrocitare libere.




**Tablou clinic**

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: **porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate**, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.

**Porfiria acută intermitentă, porfiria variegata și coproporfiria ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale.** Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic care este amplificat de acţiunea unor factori dobândiţi (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool şi anumite medicamente) şi se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greaţă, vărsături şi constipaţie, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecinţa pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice – SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillan-Bare şi poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitaţia, confuzia ori halucinaţiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

**Două dintre porfiriile acute prezintă şi fotosensibilitate: coproporfiria ereditară si porfiria variegata:** aceasta este causata de fotoactivarea porfirinelor care duce la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului.

## II.2. Criterii de excludere

Lipsa confirmarii diagnosticului pentru cele 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA).

## III.Tratament

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARN-is), dublu-catenar;

Givosiran determină printr-un process natural de interferenta, degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) responsabil de sinteza în hepatocite a enzimei AALS1 (acid aminolevulinic sintazei 1).

Rezulta astfel o reducere aproape de normal pentru AALS1 indus hepatic.

Acest lucru duce la scaderea concentrațiilor plasmatice ale acid aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor şi ai altor manifestări cronice ale PHA.

**În ceea ce priveste tratamentul, trebuie subliniată importanţa profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecţiune.**

### Doze

**Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecţie subcutanată.** Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) şi volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

- Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.
- Cantitatea totală (mg) împărţită la concentraţia flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.
- În studiul controlat cu placebo la pacienţi cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea iniţială a AAL şi PBG urinare de 83,7% şi, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL şi PBG au fost obţinute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea iniţială de 93,8% pentru AAL şi de 94,5% pentru PBG şi aceste valori au fost menţinute prin administrare repetată o dată pe lună.
- **Datele observate şi modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare şi o fluctuaţie mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.**
- Concentraţiile plasmatice ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activităţii farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca țintă terapeutică ficatul, concentraţiile plasmatice scad rapid datorită absorbţiei la nivel hepatic. **În ficat, givosiranul prezintă o**

**perioadă de înjumătăţire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menţine în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.**

**Doză omisă**

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.

**Modificarea dozei în caz de reacţii adverse**

La pacienţii cu creşteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei şi care prezintă o îmbunătăţire ulterioară a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună.

**Mod de administrare:**

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluţie gata de utilizare, într-un flacon destinat unei
singure utilizări.

- Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcţie de greutate.
  Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecţie este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.
- Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecţii (doza lunară totală împărţită în mod egal între seringi, cu fiecare injecţie conţinând aproximativ acelaşi volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecţiei.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a braţului.
- Pentru injecţii sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.
- Acest medicament nu trebuie administrat în ţesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

**Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.

**Perioada de tratament**

Tratament cronic.

Tratamentul continuă la pacientii cu indicatia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului.

## IV.Contraindicatii

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii.

## V.Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

**Grupe speciale de pacienţi**

***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta > 65 ani

***Insuficienţă hepatică***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie ≤1 × limita superioară a valorilor normale (LSN) şi concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST) >1 × LSN sau bilirubinemie >1 × LSN până la 1,5 × LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

***Insuficienţă renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFRe] ≥15 până la <90 ml/min /1,73 m²). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienţii dializaţi

***Copii şi adolescenţi***

**Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu vârsta ≥12 până la <18 ani.** Siguranţa şi eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta <12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

***Fertilitatea, sarcina şi alăptarea***

***Sarcina***

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, în prezenţa toxicităţii materne. **Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ţinându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie şi riscurile potenţiale pentru făt.**

***Alăptarea***

Nu se cunoaşte dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou- născuţi/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreţia givosiranului în lapte. **Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.**

***Fertilitatea***

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilităţii la om. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun impact asupra fertilităţii masculine sau feminine.

**Genotoxicitate/carcinogenitate**
Givosiranul nu a prezentat un potenţial genotoxic in vitro şi in vivo.

## VI.Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

In monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmareste obtinerea controlului biochimic pentru **acidul delta-aminolevulinic (AAL) si porfobilinogen (PBG),** in cadrul contextului ameliorarii/reducerii intensitatii tabloului clinic al bolii. Se recomanda **evaluarea INITIALA dupa primele 3 luni de tratament urmata de evaluarea PERIODICA la 6 luni.**

- În studiul controlat cu placebo la pacienţi cu PHA trataţi cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea iniţială a AAL şi PBG urinare de 83,7% şi, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL şi PBG au fost obţinute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea iniţială de 93,8% pentru AAL şi de 94,5% pentru PBG şi aceste valori au fost menţinute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.

Trebuie efectuate teste ale **funcţiei hepatice** înainte de începerea tratamentului. **Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament** şi după cum se indică clinic ulterior.

**Criterii pentru intreruperea tratamentului**
- **Lipsa de raspuns clinic si biochimic (AAL si PBG) la tratament**
- **Hipersensibilitate severă** (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

Reacţie anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronșic alergic şi atopie. Semnele şi simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat şi trebuie instituit un tratament medical adecvat.

- **Toxicitate semnificativa:**

**Creşteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor:** S-au observat creşteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienţii trataţi cu givosiran. Creşteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 şi 5 luni după începerea tratamentului. **Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creşteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic**. După întreruperea terapiei,în cazul îmbunătăţirii ulterioare a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg. Există date limitate privind eficacitatea şi siguranţa dozei mai mici, în special la pacienţii care au prezentat anterior creșteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creşterea secvenţială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creşteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

**Efecte asupra funcţiei renale:** În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creşteri ale creatininemiei şi scăderi ale GFRe. În studiul controlat cu placebo, creşterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de de 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) şi a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condițiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienţei renale a fost observată la unii pacienţi cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcţiei renale în timpul tratamentului.

**Prescriptori**

Medicii din specialităţile hematologie, gastroenterologie, medicina interna, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetica medicală, şi pediatrie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM**

**Introducere**

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Lumasiranului la pacienții cu hiperoxalurieprimară tip 1 din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, monitorizarea și oprirea tratamentului.

**HIPEROXALURIA PRIMARĂ (HP) este o** boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producția exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenție primară este de a reduce producția hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat și este excretat in principal de catre rinichi. Excreția urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficiență renală acută, infecții de tract urinar, insuficiență renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtare glomerulare pacienții dezvoltă **oxaloză sistemică**, afectiune multiorganică care se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excretate de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulații și oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcție de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienței renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de crestere și de a lua în greutate, insuficiență renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulților. Formele infantile și cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecțiuni. Conform datelor din litaratura de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acesteiboli : hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 si tip 3, clasificarea efectuându-se in funcție de enzima hepatică deficientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzata de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.

**HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1**(HP1) este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existența unor **mutații în gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situatii conform datelor din literatura de specialitate), care asociază **disfuncția enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)**. Hiperoxaluria primară de tip1 este cel mai frecvent diagnosticată (70-80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activității enzimei AGT sau absența acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducția hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilității oxalatului de calciu, se formează **calculi renali**, apare **nefrocalcinoza**, inflamație și fibroză renală, cu insuficiență renală progresivă. Reducerea funcției renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereților arteriali și venoși, oaselor, maduvei osoase, etc. Nefrolitiaza și oxaloza sistemică se pot manifesta incă din timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 și 10 ani și insuficiență renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecțiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficiență renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. Datele din literatura de

specialitate atestă că peste 50% dintre pacienții la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficienţă renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului HP1.

## I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)

**LUMASIRAN** este indicat pentru **tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.**

## II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu LUMASIRAN

### II.1. Criterii de includere in tratament

1. Pacienți din toate categoriile de vârstă, diagnosticați cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declarație de consimțământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.

**Tabloul clinic și paraclinic al HP1**

Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condițiile existenței următoarelor caracteristici clinice și paraclinice:

**A. Caracteristici clinice şi modificări imagistice :**

- **Nefrolitiază recurentă.** Examinarea ultrasonografică renală evidențiază adesea mai mulți calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată și radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).
- **Nefrocalcinoza.** La copiii mai mari sau la adulți, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puțini calculi sau fără calculi observabili.
- **Copil cu un prim calcul renal.**
- **Copil mai mic de 12 luni cu insuficiență de dezvoltare** și funcție renală alterată
- **Boală cronică de rinichi sau insuficiență renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză**
- **Litiază renală cu calculi compuși exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu**
- **Prezența cristalelor de oxalat în orice fluid sau țesut biologic**

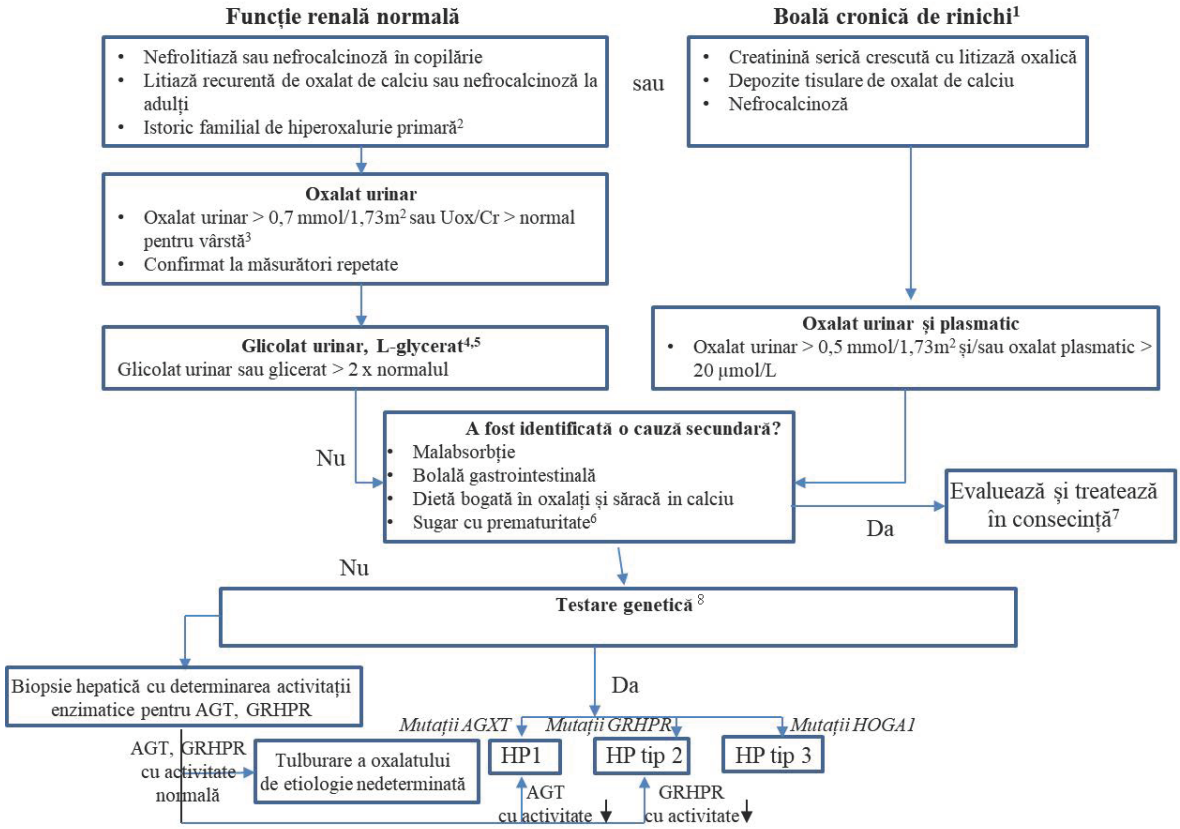
**B. Modificări de laborator**

- Excreție urinară crescută de oxalat în mod persistent > 0,7 mmol/1,73 m2/zi sau peste intervalul/intervalele de referință legate de vârstă.
- Concentrație crescută de acid glicolic urinar (glicolat) : apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.
- Concentrație plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 și funcție renală normală au de obicei valori normale sau ușor crescute. Valorile substanțial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este < 45 ml/min/1,73 $m^2$. Concentrațiile de oxalat în plasmă> 50 µmol/L sunt foarte sugestive pentru HP1.

**C. Testarea genetică**

- Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutațiilor genetice în **gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situatii conform datelor din literatura de specialitate)

***Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare***
***(adaptat după Edvardsson VO et al. Pediatr Nephrol 2013Pediatr Nephrol. 2013 Oct; 28(10): 1923–1942)***




*1.Boala cronică de rinichi este definită ca o rată de filtrare glomerulară mai mică de 50 ml/min/1,73 m2 sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.*
*2.Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].*
*3.Proporția oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoși variază continuu în funcție de vârstă.*
*4.Măsurătorile de oxalat în urină și plasmă și glicolați în urină pentru teste de diagnostic trebuie obținute în timp ce pacientul nu primește suplimente de piridoxină sau vitamine.*
*5.Creșterea glicolatului în urină în prezența hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primara de tip 1 (HP 1). Creșterea L-gliceratului în urină la un pacien cu hiperoxalurie sugerează HP de tip 2.*
*6.Raportul urinar oxalat-creatinină este mai mare la sugarii prematuri decât la sugarii la termen, mai ales atunci când primesc nutriție parenterală care conține aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluții de glucoză și electroliți.*
*7.Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nive scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată și oxalatul din urină remăsurat pentru verificare.*
***8.În unele cazuri cu diagnostic clinic ferm de hiperoxalurie primara de tip 1 (HP 1), chiar daca este găsită o singură mutație, este posibil ca mutații de reglare sau intronice profunde sa fie cea doua mutație nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutații asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susține diagnosticul clinic de HP.***

**II.2. Criterii de excludere**

Criteriile de excludere se aplica anterior inițierii Lumasiranului.

1. Lipsa confirmarii diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).
2. Contraindicații: hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**III.Tratamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, solutie injectabilă**

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxi-acid oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a concentrațiilor de oxalat din urină și din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienții cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte față de **enzima alanin-glioxilat-aminotransferază deficitară**, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al Lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei AGXT.

1. Compoziția și forma farmaceutica
   Fiecare ml de soluție conține Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.
   Fiecare flacon conține 94,5 mg Lumasiran.
   Soluție pentru injecție subcutanată.
2. **Posologie și mod de administrare**
   - **Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreținere începând de la o lună după ultima doză de încărcare,** așa cum este indicat în Tabelul 1.
   - Schema terapeutică se stabilește în funcție de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează: Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuiea dministrată. Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

| **Greutate corporală** | **Doză de încărcare** | **Doză d (începe** |
|---|---|---|
| sub 10 kg | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze | 3 mg/kg |
| între 10 kg și sub 20 kg | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze<br><br>(luna 1, luna 2, luna 3 administrare) | 6 mg/kg încărcar (luna 4 |
| 20 kg și mai mult | 3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze<br><br>(luna 1, luna 2, luna 3 administrare) | 3 mg/kg încărcar (luna 4 |

- **Doză omisă**

Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.

- **Mod de administrare:**

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate, așa cum este indicat în Tabelul 1.

- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dozele care depășesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecții multiple (doza totala împărțită în mod egal între
- seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecției.

- **Perioada de tratament**

Tratament cronic.Tratamentul continuă la pacientii cu indicatia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului.

## IV.Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

### IV.1 Grupe speciale de pacienți

***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

***Insuficiență hepatică***

Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu creștere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală> 1,0 până la 1,5 × LSVN). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) între 60 și< 90 ml/min/1,73 m²) sau moderată (RFGe între 30 și 59 ml/min/1,73 m²). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienți cu insuficiență renală severă (RFGe= 15- 29 ml/min/1,73 m²), boală renală în stadiu terminal (RFGe< 15 ml/min/1,73 m²) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranței este justificată la tratarea pacienților cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal.

***Copii și adolescenți***

La pacienții cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudență la tratarea
acestor pacienți.

### IV.2 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de așteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleaze activitea transportorilor de medicamente.
- Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influențat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.

## V. Reacții adverse

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost reacția la locul injectării (32%).
Informațiile cu privire la reacțiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obținute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.
Reacțiile adverse sunt codificate ca termeni preferați (TP) încadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) Med DRA și sunt prezentate în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și< 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și< 1/100); rare (≥ 1/10000 și< 1/1000); foarte rare (< 1/10000).
Tabelul 2: Reacții adverse

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Reacție adversă | Frecvență |
|---|---|---|
| Tulburări gastrointestinale | Dureri abdominale[a] | Foarte frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de injectare[b] | Foarte frecvente |

a Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.
b Includ reacții la nivelul locului de injectare : eritem, dureri, prurit, tumefiere , disconfort , modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, indurație, erupție cutanată, echimoze, hematom si exfoliere la nivelul locului de injectare.

## VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

In monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmărește ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.

- **Recomandări generale de monitorizare:**

| **Tip de monitorizare** | **Modalitate** | **Periodicitate** |
|---|---|---|
| **Generală** | Anamneză<br>Examen clinic complet | Inițial și la fiecare reevaluare |
| **Analize de laborator** | Probe de sânge:<br>- Creatinină, RFGe, acid uric, uree, ionogramă, AST, ALT, bilirubină totală<br>- Hemogramă | In mod regulat, frecvența depinzând de stadiul BCRsau de situația clinică |
| | Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24h, urocultură | La fiecare evaluare |
| | Oxalat urinar din urina colectată 24 h, sau în cazul copiilor raport urinar oxalat/creatinină din spot de urină | La inițierea tratamentului, ulterior la interval de 3 luni |
| | Alți biomarkeri serici și urinari în funcție de stadiul bolii | |
| **Imagistică** | Ecografie abdomino-pelvină | Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate |
| | CT abdomino-pelvin nativ | Inițial, ulterior annual sau în caz de necesitate |
| | CT toracic pentru evaluarea calcificărilor cardiace, vasculare | Pentru pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73m$^2$ și ori de câte ori se consideră necesar |
| | Radiografii osoase | Pentru pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73m$^2$ și ori de câte ori se consideră necesar |
| | Ecografie cardiacă | Initial, ulterior în caz de necesitate |
| **Examinare** | Evaluare urologica, cardiologică, hematologică, | Atunci când RFGe < 30 |

| | | |
|---|---|---|
| **multidisciplinară** | oftalmologică, endocrinologică, neurologică, etc in funcție de stadiul bolii și datele clinice. | ml/min/1.73m$^2$și ori de câte ori se consideră necesar |

*Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza;BCR- boală cronică de rinichi; CT- tomografie computerizată*

Se recomanda evaluarea INITIALA dupa primele 4 luni de tratament consecutiv, urmata de evaluarea PERIODICA la 6 luni.

- **Criterii de continuare a tratamentului**

1. Menţinerea consimţământului şi a complianţei la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiţii de siguranţă
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiţii de siguranţă.

- **Criterii pentru intreruperea tratamentului**

Se recomanda intreruperea tratamentului cand raportul beneficiu clinic/risc este scazut, (riscul de continuare a tratamentului fiind crescut sau beneficiul terapeutic clinic redus) :

1. Lipsa de răspuns clinic și biochimic la tratament (**concentrația urinara de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcție de suprafata corporala, RFGe, creatinina, albumina sau alti biomarkeri disponibili**)
2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului
5. Decizia pacientului

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie si genetica medicală.”

# DCI: INSULINUM LISPRO

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

**I. Definiţie**

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

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulina lispro

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

**III. Doze şi mod de administrare**:

1. Doza de Insulina lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.
2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acţiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.
3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.
4. Insulina lispro are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulina lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

**VII. Reacţii adverse**

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

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

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

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

# DCI: INSULINUM ASPART

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

**I. Definiţie**

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

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Doze şi mod de administrare:**

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.
2. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.
3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.
4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.
5. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.
6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6

şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

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

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

**VII. Reacţii adverse**

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

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

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

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

## DCI INSULINUM GLULIZINA

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

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

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

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

### II. Doze şi mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.
2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.
3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.
4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

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

### III. Monitorizarea tratamentului

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

### IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Hipoglicemie

### V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare

decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

- Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.
- Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

**VI. Reacţii adverse**

- Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.
- Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

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

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

**DCI: PIOGLITAZONUM**

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

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

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

     Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:
     - indice de masă corporală, în continuare IMC >/= 30 kg/mp
     - circumferinţa abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei
     - alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:
   - metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c >/= 7%)
   - un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

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

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

**II. Doze**

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

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

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

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

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

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

**IV. Contraindicaţii**

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

**V. Precauţii**

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

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

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

# DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

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

**I. Indicație**
Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**
Pacienți adulti cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.

**III. Doze şi mod de administrare**
La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

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

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

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

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

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

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

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

**VI. Reacţii adverse**

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

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

**VII. Prescriptori**

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

## DCI: SITAGLIPTINUM

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

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

- sub formă de monoterapie la pacienţi controlaţi inadecvat doar prin dietă şi exerciţiu fizic şi pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia dual cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARγ când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta şi exerciţiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

**II. Doze şi mod de administrare**

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

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

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

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

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

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

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

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

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

**VI. Efecte adverse:**

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

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

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

# DCI: INSULINUM DETEMIR

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

**I. Definiţie**

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

**II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină detemir

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

**III. Doze şi mod de administrare**:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinaţie cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale şi/sau agonişti de receptor GLP-1. În situaţiile în care insulina detemir este administrată în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agonişti de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.
2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.
   Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braţ, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acţiune variază în funcţie de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură şi nivelul activităţii fizice
4. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.
5. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).
6. Insulina detemir poate fi administrată la pacienţii vârstnici, cu vârsta $\geq$ 65 de ani.

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

Alăptarea

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

**VII. Reacţii adverse**

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

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

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

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

# DCI: INSULINUM GLARGINE

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

**I. Definiție**

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

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

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

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

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

**III. Doze şi mod de administrare**

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi. Dozele şi momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată şi în asociere cu antidiabetice orale.
2. Stabilirea dozei de insulină şi a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.
3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.
4. Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecţie la alta.
5. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acţiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

**VII. Reacţii adverse**

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

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

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

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

# DCI: COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

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

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

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

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

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

**III. Contraindicaţii**

Combinaţia este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc
- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecţie severă
- Şoc
- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod
- Alăptare

## IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

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

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

## VI. Reacţii adverse

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

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

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

## DCI: INSULINUM LISPRO

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

**I. Definiţie**

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

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

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

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

**III. Doze şi mod de administrare**

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

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

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

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

**VII. Reacţii adverse**

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

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

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

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

# DCI: AGLUCOSIDASUM ALFA

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

**I. Definiţie**

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

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

**II. Forme clinice**

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

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

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

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

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice

- **Criteriile nespecifice:**
  - clinic:
    - pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;
    - pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;
    - pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.
  - EMG: traseu de tip miogen;
  - Ecocardiografie; EKG;
  - ecografie hepatică (volum hepatic);
  - probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
  - enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.

- **Criterii specifice**

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

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

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

**IV. Criteriul de includere în tratament:**

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

**VI. Criterii de excludere din tratament**

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

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

**DIABET ZAHARAT**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT**

**Introducere:**

Diabetul zaharat (DZ) se definește ca un grup de tulburari metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. ( după definiţia OMS-1999).

Diabetul este o condiție definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie și neuropatie). Acesta este asociat cu speranța de viață redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicațiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicații macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice), și diminuarea calității vieții (după definiţia WHO/IDF 2012).

**Screening-ul diabetului şi prediabetului la adulţii asimptomatici**

- Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi (IMC ≥25 kg/m2) care au unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

  - Rudă de gradul I cu diabet
  - Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)
  - Istoric de boală cardiovasculară
  - Hipertensiune arterială (≥140/90 mmHg sau pe terapie pentru hipertensiune)
  - Nivelul de colesterol HDL <35 mg/dL și/sau un nivel de trigliceride> 250 mg/dL
  - Femeile cu sindrom de ovar polichistic
  - Sedentarismul
  - Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)
  - Pacienții cu prediabet (A1C =5.7-6.4%, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranţei la glucoză) trebuie testați anual.
  - Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestational sau care au născut feţi cu greutatea la naștere>4000g.

- Pentru toți pacienții, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.
- Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele inițiale și de starea riscului.

**Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)**

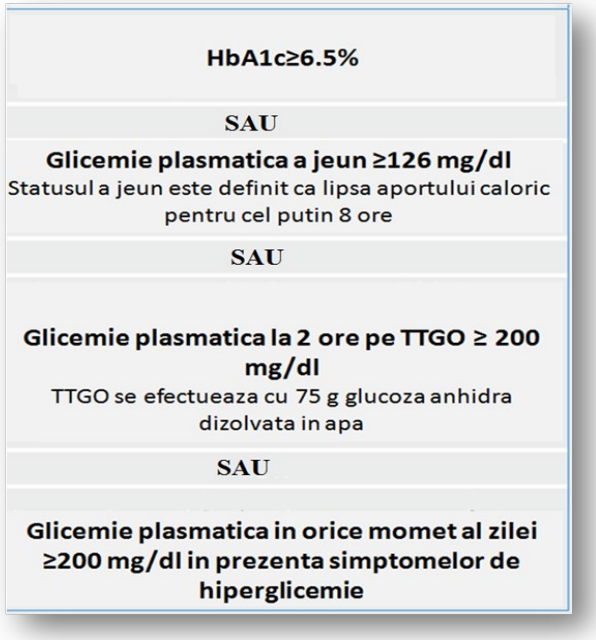


**Figura 1.**
În absența simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat şi modificat după [1],[2].

**Criterii de diagnostic pentru prediabet**

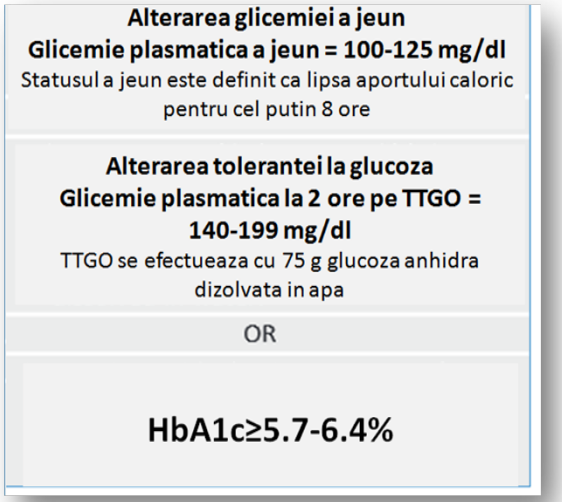



**Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet.** Adaptat şi modificat după [1],[2].

**Depistarea şi diagnosticul diabetului zaharat gestational (DZG)**

- Screeningul DZG se recomandă în săptămânile 24–28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet
- Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6-12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO şi criterii de diagnosticare pentru populaţia generală

- Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puțin o dată la 3 ani
- Se recomandă screeningul DZ tip 2 nediagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populaţia generală
- Pentru diagnosticul DZG se efectuază TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun și la 1 și 2 h, în perioada 24–28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet
- TTGO trebuie efectuat dimineața, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.
- Diagnosticul de diabet gestational se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:
    - Glicemie a jeun: 92 mg/dL
    - Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL
    - Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL

**<u>Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)</u>**

1. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor β, care induce deficit absolut de insulină)
    - Autoimun (90% din cazuri)
    - Idiopatic (10% din cazuri)
2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv și rezistență la insulină)
3. **Diabet zaharat gestational** (diabet diagnosticat în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină).
4. **Tipuri specifice de diabet** – diabet secundar.
    - **Defecte genetice ale funcției celulelor β** (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)
    - **Defecte genetice ale acțiunii insulinei** (rezistență la insulină de tip A, etc)
    - **Afecţiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplasie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)
    - **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)
    - **Indus de medicamente/substanțe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)
    - **Infecții** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)
    - Forme neobișnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulinic, sindromul „Omuli rigid”), etc.
    - Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klineffelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

**CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI**

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficienţă beta-celulară severă, ca urmare a distrucţiei autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).
DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

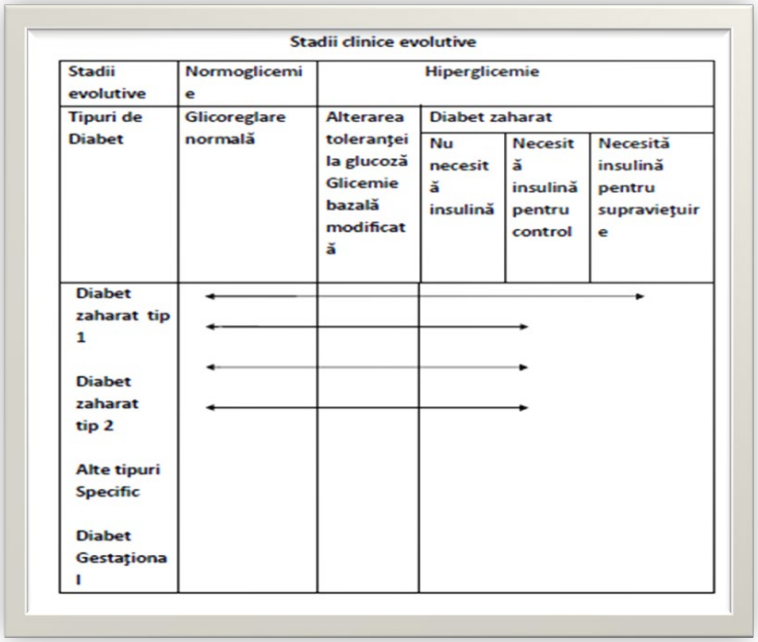



**Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat.** Adaptat şi modificat după [1],[2].

La nivel mondial, populaţia se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalenţa DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul şi criteriile de tratament conform ghidurilor internaţionale, validate de date clinice recente, precum şi de practică medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat şi a complicaţiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 şi pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce priveşte managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabileşte modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] şi EASD[3].
Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de dorința și posibilitățile pacientului de automonitorizare și control şi vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic şi controlul ponderal.

**Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate**

Managementul hiperglicemiei la pacienții cu DZ este evaluat prin:

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].
- **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopții.
- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul interstițial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.

**ADA**

HbA1c: < 7,0%*
Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl*
Glicemie capilară postprandială†: < 180 mg/dl

* Obiectivele trebuie individualizate.

† Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcuta la 1-2 ore după începutul mesei.

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat şi modificat după [2],[3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcție de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezența și severitatea complicațiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităților, de speranța de viață și de aderența și complianța pacienților la tratament și automonitorizare glicemică.

**Tratamentul nefarmacologic**

Scop: modificarea stilului de viață.
Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutriţională) și activitatea fizică.
Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.
Poate fi încercat, în mod excepțional, ca unică modalitate terapeutică, şi doar în condițiile unei monitorizări atente a evoluției bolii, la unii pacienți cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice şi acestea sunt ulterior menţinute).

**Tratamentul farmacologic** include terapia non-insulinică şi insulinoterapia. (figura 4,tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale şi terapii injectabile cu agonişti de receptori de glucagon-like peptide-1- AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 şi unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie
- În terapie combinată (dublă şi triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicaţie absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ şi DZ gestaţional

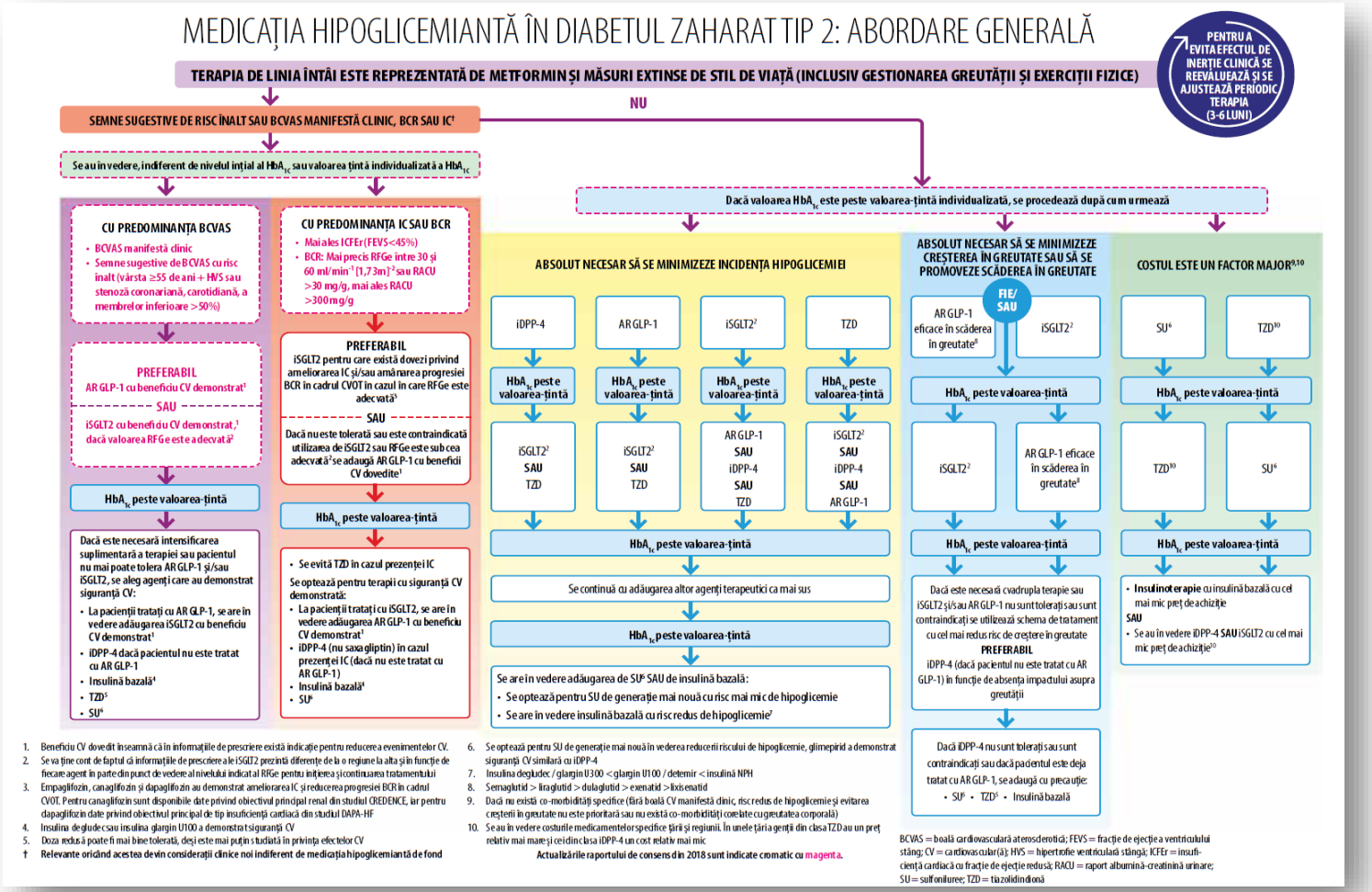



**Figura 4.** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 : abordare generală. Adaptat şi modificat după [2],[3].

## Beneficiile și limitările terapiei antidiabetice

| Clasă terapeutică | Eficacitate glicemică | Efecte cardiovasculare | Risc de hipoglicemie | Efect pe greutate | Reacții adverse/ Contraindicații | Cale de administrare |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Biguanide**<br>Metformin | Mare<br>Glicemie bazală | Potențial beneficiu în BCV aterosclerotică | Neutru | Neutru/ Ușoară scădere ponderală | Efecte adverse gastrointestinale (greață, diaree)<br>Deficit de Vitamina B12<br>Acidoză lactică (rară)<br>Contraindicat în insuficiența hepatică | Oral |
| **Inhbitori de SGLT-2**<br>Dapagliflozin<br>Canagliflozin<br>Empagliflozin | Intermediară<br>Glicemie postprandială | Beneficiu în insuficiența cardiacă și BCV aterosclerotică<br>Reduce progresia BCR | Neutru | Scădere ponderală | Risc de cetoacidoză diabetică<br>Infecții genitourinare<br>Risc de hipovolemie<br>Hipotensiune<br>Risc de gangrenă Fournie<br>Risc de fracturi și amputații (canagliflozin)<br>↑LDL-Colesterol | Oral |
| **Agoniști de receptor/analogi de GLP-1**<br>Exenatid cu eliberare prelungită<br>Dulaglutid<br>Liraglutid<br>Lixisenatid<br>Semaglutid | Mare<br>Glicemie postprandială | Neutru: Lixisenatid | Neutru | Scădere ponderală | Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid)<br>Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături, diaree)<br>Posibile reacții la locul de injectare<br>? Pancreatită acută | Injectabil s.c/Oral (Semaglutide) |
| **Inhibitori de** | Intermediară | Risc potențial | Neutru | Neutru | Potențial risc de | Oral |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **DPP-4**<br>Sitagliptin<br>Saxagliptin<br>Linagliptin<br>Vildagliptin | Glicemie postprandială | pentru insuficiență cardiacă: Saxagliptin | | | pancreatită acută<br>Dureri articulare | |
| **Inhibitori de alfa glucozidază**<br>Acarboză<br>Miglitol<br>Voglibose | Intermediară<br>Glicemie postprandială | | Neutru | Neutru | Efecte adverse gastrointestinale (flatulență, diaree) | Oral |
| **Sulfonilureice**<br>Glibenclamid<br>Gliclazid<br>Glimepirid<br>Gliquidona<br>Glipizid | Mare<br>Glicemie bazală și postprandială | | Risc crescut de hipoglicemie<br>Glucagonul este ineficient în corecţia acestor hipoglicemii.<br>Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS<br>Risc ↓: gliclazid, glimepirid | Creștere ponderală | ↓ Precondiţionarea ischemică cardiovasculară (Sulfonilurece din generația I)<br>Contraindicate în insuficiența hepatică | Oral |
| **Glinide**<br>Repaglinide<br>Nateglinide | Intermediară<br>Glicemie postprandială | | Moderat | Creștere ponderală | Contraindicat în insuficiența hepatică | Oral |
| | | | Crescut | Creștere | Hipoglicemie | Injectabil |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Insulină** | Mare<br><br>Glicemie bazală – insulină bazală<br>Glicemie postprandială – insulină prandilă | | | ponderală | Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică | s.c/Inhalator |
| | | | Neutru | Scădere ponderală | Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături) | Injectabil |
| **Analogi de Amylină**<br>Pramlintide | Mare<br>Glicemie postprandială | | | | | |
| | | Beneficiu potențial în BCV aterosclerotică | Neutru | Creștere ponderală (retenție de fluide) | Edeme<br>Insuficiență cardiacă<br>Fracturi<br>Cancer vezical | Oral |
| **Tiazolidindione**<br>Pioglitazona | Mare<br>Glicemie postprandială | | | | | |

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice şi insulina*.

*Observaţie: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa și/sau România.

## 1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin şi măsuri extinse de stil de viaţă (inclusiv gestionarea greutății şi exerciții fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viață (reducerea greutății corporale, creșterea activității fizice la 30–45 de minute/zi), şi reducerea conținutului caloric al meselor în combinație cu tratamentul cu metformin.
Pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici și crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficienţa tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la–maxim 3 luni de la inițierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opțiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agonişti PPAR-γ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienții cu obezitate și la cei ≥cu risc crescut de hipoglicemie; agoniștii PPAR-γ nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă; Decizia privind medicația anti-hiperglicemianta utilizată ca monoterapie trebuie să ţină cont de existenţa recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obțințintele terapeutice, în condițiile unei aderenţe şi complianțe bune la tratament și regimul alimentar, se trece la terapie combinată.

## 2. Terapia combinată

Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1

**Dubla terapie:**

În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate şi anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc şi comorbiditățile, în primul rând afecțiunile cardiovasculare și boala renală cronică:

A. La pacienții **CU semne sugestive de risc înalt (vârsta ≥55 ani şi hipertrofie ventriculară stânsă sau stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare>50%) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotica) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficiență cardiacă)** au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular şi cu beneficii renale dovedite.

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 și unii agoniști ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară și/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat — în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora, apoi agoniștii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecție la nivel renal.(table 2,3)

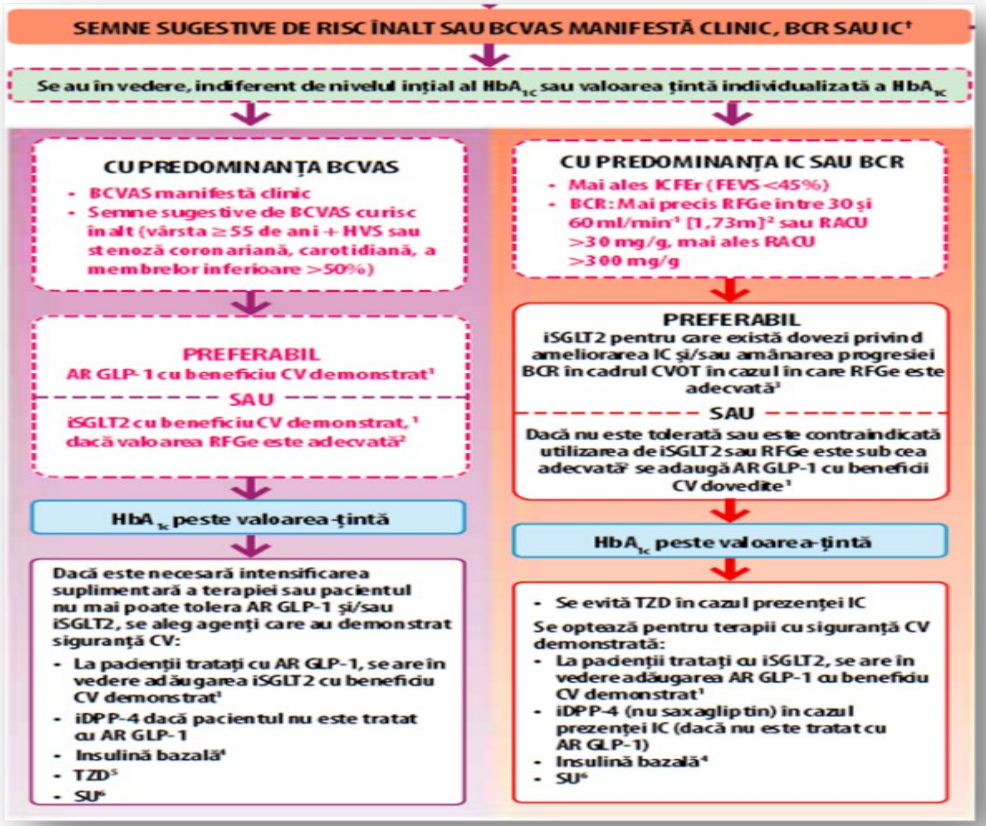



**Fig. 4a** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR sai IC**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

## Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului
Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență
Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;
SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

B. La pacienții **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) şi IC (insuficiență cardiacă)**, alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate şi prioritizate sunt *riscul de hipoglicemie, reducerea greutății corporale şi costul sau accesul la medicație* şi în funcție de care trebuie să se facă alegerea medicației anti-hiperglicemiante asociată la metformin:

La pacienții cu **risc crescut de hipoglicemie**, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP- 4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR-γ (Figura 4b).

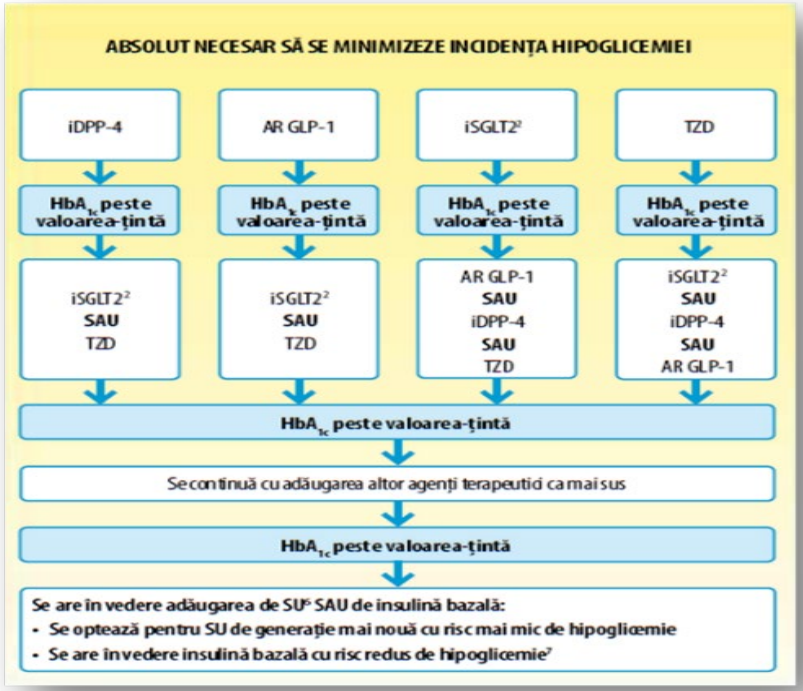



**Fig. 4b** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze incidenţa hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

## Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U[1]00/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 sunt de elecție la pacienții cu diabet zaharat și obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

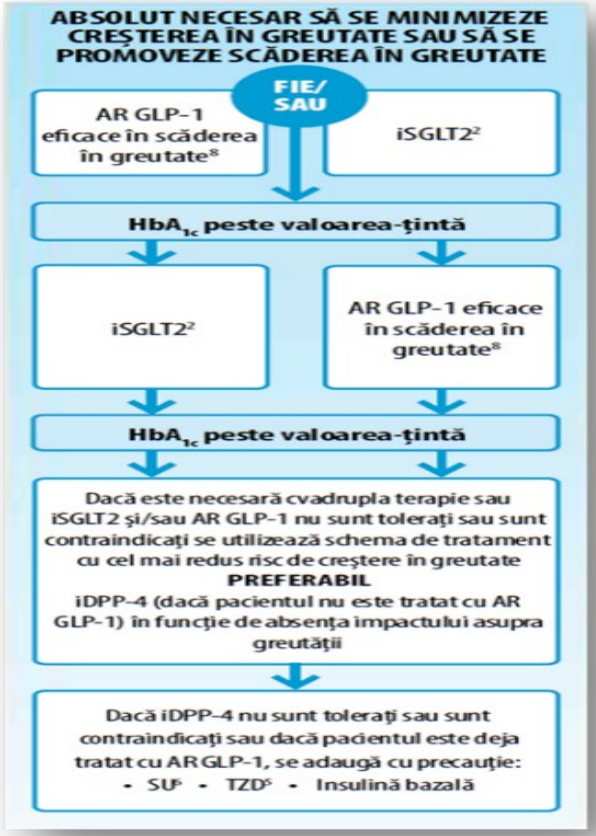


**Fig. 4c** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze creşterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

## Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca şi etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să țină cont de potențialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie și de efectele asupra greutății (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus- Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ține cont de diferențele între reprezentanții acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite și Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida și gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaționale au ridicat îngrijorări, deși constatările din recenziile sistematice recente nu au constatat nicio creștere a mortalității prin toate cauzele în comparație cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studul ADVANCE) și glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educația pacientului și folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generație nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauție în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienții mai în vârstă și cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)

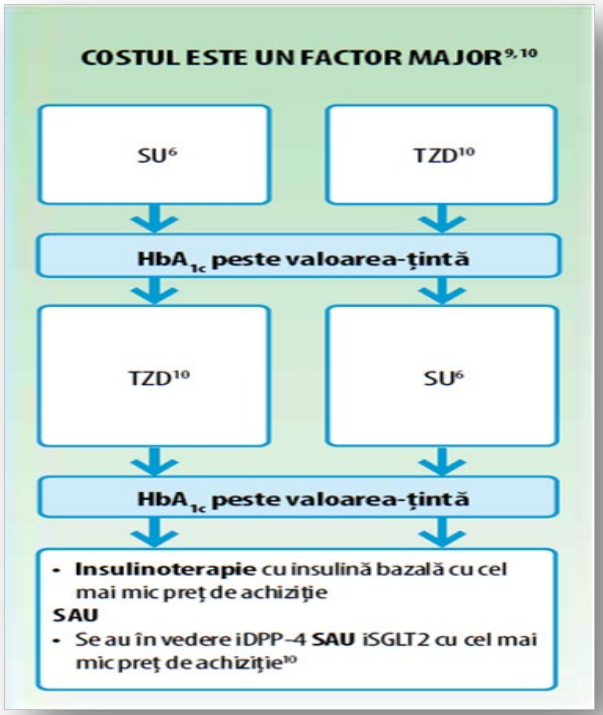



**Fig. 4d** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

## Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate Siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea Creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;
SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

## Triplă terapie:

Este recomandată la pacienţii care nu ating ţintele glicemice individualizate pri dubla terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepţia contraindicaţiilor) și alte două medicamente cu mecanisme de acțiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agoniști ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agoniști PPAR-γ şi sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicației de asociere trebuie să se bazeze pe aceleași premise ca şi în cazul dublei terapii și să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiante. (tabel 2,3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiante) cu acțiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR-γ + agonist GLP-1) în combinaţiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei şi triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemiante de tip combinații în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creșterea complianței şi aderenţei pacienților la tratament.

**Asocieri medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice in vigoare**

| | Monoterapie | Dubla terapie | | | | | Tripla terapie | | | | In asociere cu GLP1-AR ca prim injectabil si MET | In asociere cu INS Bazala ca prim injectabil | In asociere DOAR cu INS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Dubla terapie cu MET | Dubla terapie cu SU | Dubla terapie cu alte ADO (TZD) | Dubla terapie cu alte ADO (DPP4i) | Dubla terapie cu alte ADO (SGLT2i) | MET + SU + ... | Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + TZD + ...) | Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + SGLT2i + ...) | Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + DPP4i + ...) | | INS Bazala + MET + ... | INS + ... (dubla asociere) |
| **INN** | | | | | | | | | | | | | |
| **FARA protocol de prescriere** | | | | | | | | | | | | | |
| **Metformin (MET)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Sulfoniluree (SU) - gliclazid, glimepirid** | | | | | | | | | | | | 1/2 din doza | 1/2 din doza |
| **CU protocol de prescriere** | | | | | | | | | | | | | |
| **DPP4i** | | | | | | | | | | | | | |
| **Sitagliptin (JANUVIA)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Sitagliptin + MET (JANUMET)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Saxagliptin (ONGLYZA)** | | | | | | vezi protocol saxa + dapa (Qtern) | | | vezi protocol saxa + dapa (Qtern) | | | | |
| **Saxagliptin + MET (KOMBOGLYZE)** | | | | | | vezi protocol saxa + dapa (Qtern) | | | | | | | |
| **Vildagliptin (DALMEVIN,GALVUS)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Vildagliptin + MET (DALTEX, EUCREAS)** | | | | | | | | | | | | | |
| **SGLT2i** | | | | | | | | | | | | | |
| **Dapagliflozin (FORXIGA)** | | | | vezi protocol met + dapa (Xigduo) | vezi protocol met + dapa (Xigduo) | | | vezi protocol met + dapa (Xigduo) | | vezi protocol met + dapa (Xigduo) | cu exenatida (protocol exenatida) | | |
| **Dapagliflozin + MET (XIGDUO)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Dapagliflozin + saxagliptin (QTERN)** | | dupa tratament anterior cu dapa sau saxa | dupa tratament anterior cu dapa sau saxa | | | | | | | | | dupa tratament anterior cu dapa sau saxa | dupa tratament anterior cu dapa sau saxa |
| **Empagliflozin (JARDIANCE)** | | | | | | | | | | | | | |
| **GLP1-AR** | | | | | | | | | | | | | |
| **Exenatida (QW & BID) (BYDUREON & BYETTA)** | | | | | | | | | cu dapagliflozin | | | | |
| **Dulaglutid (TRULICITY)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Liraglutid (VICTOZA)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Semaglutidum (OZEMPIC)** | | | Sc Tr 1/ScTr2 | | | | | | | | | Sc Tr 1/ScTr2 | |
| **Lixisenatida (indisponibila)** | | | | | | | | | | | | vezi protocol Suliqua | vezi protocol Suliqua |
| **INS + GLP1** | | | | | | | | | | | | | |
| **SULIQUA (glargine + lixisenatide)** | | | | | | | | | cu Metformin si SGLT2i | | | | |
| **INS** | | | | | | | | | | | | | |
| **LANTUS (glargin 100)** | > 2 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **LEVEMIR (detemir)** | > 1 an; NU sunt date disponibile pentru perioada de lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **TOUJEO (glargin 300)** | > 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **TRESIBA (degludec)** | > 1 an; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | Reducere cu 20% a dozei in cazul asocierii cu GLP1 | | |
| **HUMALOG (lispro)** | > 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **APIDRA (glulizin)** | > 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **NOVORAPID (aspart) & FIASP (aspart)** | > 1 ani; poate fi administrat in perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **Humalog Mix 25, Mix 50** | > 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **NOVOMIX 30** | > 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |
| **HUMALOG NLP** | > 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|---|
| **Semaglutidum (OZEMPIC)** | Schema terapeutică 1(Sc Tr1) - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum ulterior |
| **Semaglutidum (OZEMPIC)** | Schema terapeutică 2(Sc Tr2) - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum, timp de 12 saptămâni + 1 mg/zi semaglutidum ulterior - semaglutidum + Met sau semaglutidum + Met + SU |

: asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv

: asociere posibilă dar atenţie la reducerea dozei/precauţie la modificarea dozei

:asocieri posibile dar în baza protocolului de boală şi a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolui unui produs care reprezintă o combinaţie/asociere medicamntoasa în doză fixă)

: asociere medicamnentoasa imposibilă şi nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate in vigoare.

| eRFG(ml/min/1,73m2) | eRFG >/ = 60 | eRFG 59 - 45 | eRFG 44 - 30 | eRFG 30 - 15 | eRFG < 15 |
|---|---|---|---|---|---|
| Metformin | | | se ajusteaza doza/prudenta | | |
| Sulfoniluree | | se prefera Gliquidona deoarece se metabolizeaza hepatic | | | |
| Repaglinina | | | | | |
| Acarboza | | | | | |
| Linagliptin | | | | | |
| Saxagliptin | | se ajusteaza doza/prudenta | | | |
| Sitagliptin | | | se ajusteaza doza/prudenta | | |
| Vildagliptin | | se ajusteaza doza/prudenta | | | |
| Canagliflozin | nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m2) | se ajusteaza doza/prudenta | | | |
| Dapagliflozin | nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m2) | | | | |
| Empagliflozin | nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m2) | | | | |
| Dulaglutid | | | | | |
| Exenatid | | | | | |
| Liraglutid | | | | | |
| Lixisenatid | | | | | |
| Semaglutid | | | | | |
| Insulina | | risc de hipoglicemie indus de reducerea clereance-ului renal al insulinei | | | |

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcție de RFGe, adaptat și modificat după [4]

= medicaţie permisă fără restricţii = medicaţie permisă cu ajustarea dozei/precauţie, = medicaţie nerecomandată

## INSULINOTERAPIA

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecții multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv inițierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanţi, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari şi pe durata lungă de timp.

**I. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2**:

- Diabet nou diagnosticat (cu opțiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină și întreruperea terapiei cu insulină):
  - Glicemie ≥300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezența simptomelor de hiperglicemie;
- Ineficiența regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depășește valoarea țintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)
- Stres metabolic acut: infecţii, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc – necesar tranzitoriu de insulină
- Complicaţii acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină şi lactaţie.

**II. Indicații pentru schimbarea terapiei antihiperglicemiante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină** dacă glicemia rămâne necontrolată:

- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii şi/sau HbA1c repetat peste ţintele stabilite individualizat); si

- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potențiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:
    - Erori în dietă;
    - Nivel redus de activitate fizică;
    - Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderență slabă);
    - Infecții;
    - Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de inițierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

**III. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei**:

- Sarcină;
- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);
- Diabet asociat cu fibroză chistică;
- Cererea pacientului, din motive rezonabile.

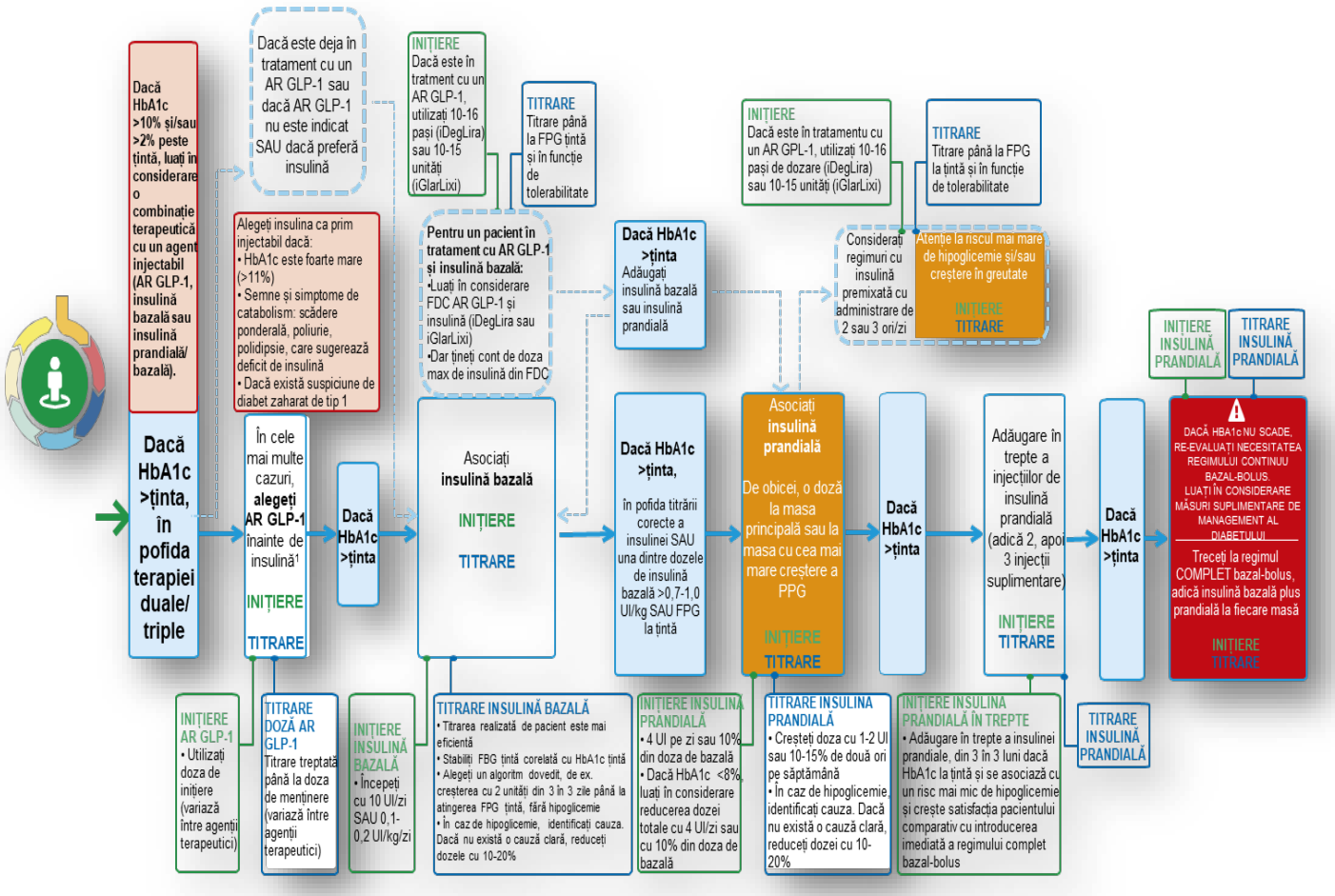
La pacienții supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

**IV. Indicații pentru terapia temporară cu insulină:**

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecții, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenție coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecțiune acută care necesită internare în secția de terapie intensivă.

V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)

**Figura 5**: Intensificarea tratametului injectabil. Adaptat şi modificat după [2].




1. Luați în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcție de: preferința pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutății sau frecvența administrării injecțiilor. Dacă este prezentă BCV, luați în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.

FDC, combinație în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat *a jeun*; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat *a jeun*; PPG, glicemie post-prandială

**Tratamentul cu insulină bazală**

Este recomandat ca primă modalitate de iniţiere a terapiei cu insulină la pacienţii cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea şi menţinerea ţintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acțiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală — administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acțiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;
- hiperglicemie bazala și pe timpul zilei — administrare dimineața (luați în considerare injecții multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acțiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când inițierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienți cu hiperglicemie severă și HbA1c cu mult peste ținta terapeutică, inițierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opțiune terapeutică, mai ales la pacienții relativ tineri cu speranță mare de viață. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorității eficacității și siguranței tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferințele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza inițială este 0,1–0,2 unități/kg sau 10 unități.

2. La pacienții tratați cu insulină, medicamentele antidiabetice orale și terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicațiilor aprobate si in conformitate cu protocolul fiecarei molecule:
   - Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toți pacienții, dacă este tolerat și nu este contraindicat;
   - În cazul pacienților supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin și inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);
   - În cazul pacienților cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.

3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4–5 zile, cu creșterea treptată a dozei cu 2–4 unități în funcție de rezultatele obținute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.

4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este >0,3–0,5 unități/kg, fără obținerea controlului glicemic și al greutății corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acțiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acțiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acțiune/analog de insulină cu acțiune rapidă administrat la 1–3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreția de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (>100 unități), indicând rezistența la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenței la insulină și riscul de reacții adverse.Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistență la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.

**Tratamentul intensiv cu insulină**

Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecții zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).

I. Principiile terapiei intensive cu insulină:
- Auto-monitorizare glicemică zilnică;
- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcție de valorile glicemiei, necesarul energetic și activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor țintă ale glicemiei;
- Educația terapeutică și nutrițională adecvată și motivarea pacientului;
- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;
- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.

II. Algoritmul tratamentului cu injecții multiple cu insulină:
- Analogi de insulină cu durată scurtă de acțiune sau cu acțiune rapidă înainte de mese;
  Și
- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare și/sau dimineața. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecțiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acțiune la momentul mesei.

III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experiență în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

1. Indicații:
   a. Necesar de insulină în doze mici (de ex., la copii);
   b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
   c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
   d. Stil de viață dezordonat și mese neregulate;
   e. Hiperglicemie matinală;

f. Diabet zaharat pre-gestațional dificil de controlat cu multiple injecții cu insulină;
g. Preferința pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.

2. Contraindicații:
   a. Nivel intelectual/educațional scăzut al pacientului;
   b. Complianță redusă la tratament;
   c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

**Analogii de insulină**

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puțin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienta și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltați și lansați analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixaţi (cu acțiune dual㠖).

**Analogii de insulină cu acţiune rapidă** (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

**Analogii de insulină bazală** (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

**Analogii premixaţi de insulină, cu acțiune dual㠖** conțin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixaţi pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

**Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina**
Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

**Schimbarea tratamentului insulinic de la insulină umană la analog de insulină** se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:
1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei complianțe crescute la tratament.
2. In condiții de **variabilitate glicemică** crescută, documentata, în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. In caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

**Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă**
1. Copii, adolescenți: Aspart de la >/= 2 ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la >/= 6 ani, Lispro NPL >/= 12 ani, Degludec>/= 1 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30 >/= 10 ani, Lispro 25, Lispro 50 >/= 12 ani
2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL
3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30

**RECOMANDĂRI**

1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vârsta >45 de ani și la persoanele mai tinere cu obezitate și cel puțin un factor suplimentar de risc pentru diabet.

2. În săptămânile 24 – 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranță orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestational.

3. Pacienții cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viață sănătos (reducerea și menținerea greutății corporale, activitate fizică cel puțin 150 de minute pe săptămână) și informații asupra eficacității metodelor de prevenire a diabetului zaharat.

4. La pacienții cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) ≥35 kg/m$^2$ și cu vârsta <60 de ani și la femeile cu istoric de diabet zaharat gestațional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariției diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viață.

5. La pacienții cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei *à jeun* sau prin testul de toleranță orală la glucoză (TTGO).

6. La pacienții cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecția cardio-renala si menținerea HbA1c ≤7,0% (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizata in funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viața si existenta sau nu a complicațiilor cronice si a comorbiditatilor.

7. La toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și albuminurie crescută și/sau disfuncție renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puțin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul inițial.

8. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară sau insuficiență renală cronică și la pacienții cu vârsta >40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puțin 1 factor de risc sau afectare de organ țintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C țintă <70 mg/dl (1,8 mmol/l).

9. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ țintă și fără factori de risc, LDL-C țintă este <100 mg/dl (2,6 mmol/l).

10. Tensiunea arterială recomandată ca țintă este <130/80 mm Hg.

11. Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să primească educație privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriționist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educație în diabet), utilizând metode și tehnici variate, inclusiv telemedicina. Recomandările detaliate de nutriție trebuie adaptate la nevoile și posibilitățile fiecărui pacient.

12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidrați. Instruirea asupra modului în care se poate estima conținutul de carbohidrați al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educația nutrițională la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toți pacienții cu diabet zaharat. Proporțiile optime ale macronutrienților trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezența complicațiilor diabetului zaharat și prezența comorbidităților.

14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exercițiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exercițiile fizice trebuie să se desfășoare periodic, cel puțin o dată la 2-3 zile, dar de preferat în fiecare zi.

15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la inițierea tratamentului pentru diabet zaharat și în timpului fiecărei vizite ulterioare.

16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat și crește semnificativ riscul de apariție a complicațiilor diabetului.

17. Pacienții cu diabet trebuie evaluați pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependență, tulburări de alimentație și disfuncție cognitivă. Aceste afecțiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.

18. Educația reprezintă un element principal în tratamentul și prevenirea diabetului zaharat. Toții pacienții cu diabet zaharat și familiile/aparținătorii trebuie să participe la orele de educație în diabet pentru a acumula cunoștințe și abilități pentru managementul bolii și ca suport inițierea și menținerea auto-controlului.

19. Principalele obiective ale educației în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătățirea calității vieții și suportul pacienților și familiilor lor. Eficacitatea educației și programele educaționale trebuie monitorizate și evaluate în mod regulat pentru îmbunătățirea metodelor de aplicare.

20. Educația în diabet trebuie să fie centrată pe pacient și pe nevoile sale individuale.

21. Atitudinea unită și organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic și aspectului psihologic al tratamentului.

22. Metformin este prima opțiune terapeutică pentru inițierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepția situațiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.

23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protectia cardio-renală si pentru a obține sau menține nivelul țintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1-5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3–6 luni.

24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicațiile, cumulul de factori de risc, morbiditatile pacientului, reacțiile adverse, efectul asupra greutății corporale, riscul de hipoglicemie și preferințele pacienților.

25. La pacienții cu cumul de factori de risc, afecțiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic in antecedente si/sau cu insuficienta cardiaca, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obținut cu inhibitorii SGLT-2 si unii agoniști GLP-1.

26. La pacienții cu cumul de factori de risc si/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele cele doua clase terapeutice – iSGLT2 si AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecție asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora.

27. Din cauza evoluției progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienților, pe parcursul evoluției bolii si pe măsura intensificării terapiei.

28. La fiecare consult, pacienții cu diabet trebuie întrebați despre simptomele și frecvența episoadelor de hipoglicemie.

29. Pacienții cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă (< 54 mg/dl; de ex., <3,0 mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparținătorii și cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor și adolescenților cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.

30. În cazul apariției episoadelor de hipoglicemie severă și hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.

31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conștiență păstrată (glicemie ≤70 mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezența hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurentă.

32. La pacienții tratați cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menținerea unui nivel glicemic ușor mai ridicat timp de cel puțin câteva săptămâni, pentru a crește, măcar parțial, nivelul de conștientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei și a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.

33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne și fetale/neonatale.

34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare și diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanță cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 și 3 de sarcină.

35. La inițierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, țintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcție de starea de sănătate a pacientului, funcția sa cognitivă și statusul socio-economic.

36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este acela de a preveni apariția hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice și evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.

37. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani fără complicații semnificative, țintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulților mai tineri.

38. Când se intensifică tratamentul, valorile țintă ale glicemiei, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viața si existenta sau nu a complicațiilor cronice si a comorbiditatilor.

39. Eficienta intensificării terapiei va fi evaluată periodic la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se continua educațiași etapa terapeutică.

40. Pacienții, inclusiv cei incluși in Programul National de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizați periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular si/sau al instalării si/sau evoluției complicațiilor cronice. Eficienta terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puțin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c si cu ajutorul procedurilor specifice si al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicațiilor cronice ale DZ.

41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie justificata prin nivel de protectie cardio-renala asigurat si eventual probată prin determinarea cel puțin a glicemiei bazale și postprandială, dar ideal si acolo unde este posibil și a HbA1c.

42. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse si pentru evitarea complicațiilor cronice cardio -renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficienta cardiaca, insuficienta renala cronica).

43. La rezultate similare (în termenii protecției cardio-renale, a atingerii țintelor terapeutice și a calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung si cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecției cardio-renale si atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - si in condițiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate in studii clinice randomizate."

Bibliografie:

[1]International DiabetesFederation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;
[2]American Diabetes Association – Standard of Medical Care in Diabetes – 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1;
[3] Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for theStudy of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461–2498; https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5).
[4]www.gpnotebookeducation.com"

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM**

## I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TRESUVI®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III și risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) și/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).

## II. Diagnostic

Pacienții sunt diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societății Europene de Boli Respiratorii și ale Societății Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. dozare BNP sau NTproBNP;
5. test de mers de 6 minute;
6. SpO2 în repaus şi la efort;
7. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
8. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare, în special presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea capilară pulmonară (PCP), debit cardiac (DC) / indice cardiac (IC) şi rezistenţe vasculare pulmonare (RVP). Este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută, de preferat cu NO inhalator. Hipertensiunea pulmonară precapilară este definită prin: PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg, RVP > 2 unități Wood.
9. tomografie computerizată de torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienţilor cu HTP cronică postembolică;
10. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

## III. Criterii de includere:

1. Etiologie:
   a. HTAP idiopatică / familială
   b. HTAP asociată colagenozelor
   c. HTAP persistentă la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, șunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Grupe de risc:
   a. La evaluarea inițială, la diagnostic - pacienți cu risc înalt de mortalitate la un an (>20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrii următori:
      i. Parametri clinici: semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV
      ii. Parametri funcționali: TM6m<165m, BNP>800ng/L sau NTproBNP>1100ng/L
      iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 $cm^2$, TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg

iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/$m^2$, SvO2 < 60%

b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puțin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagoniști ai receptorilor de endotelină, stimulatori solubili de guanilat ciclază, agoniști de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonara 2022) :
   i. Parametri clinici: NYHA III sau IV
   ii. Parametri funcționali: TM6m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L

3. Tratament vasodilatator:
   a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
   b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)
   c. Pacienții aflați sub tratament cu agoniști de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicației anterior inițierii treprostinil sc.

## IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică – vor putea primi treprostinil sc (TREPULMIX®)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.
6. Insuficiență hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh

## V. Tratament: doze si monitorizare

1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/$m^2$ se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TRESUVI® 2,5mg/ml sau TRESUVI® 5mg/ml).
2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TRESUVI®):
   a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scazută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)
   b. Doza va fi crescută treptat astfel:
      i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal în primele 4 săptămâni
      ii. Ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
   c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere
   a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
   a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
   b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior cu creștere progresivă, sub supraveghere medicală
   c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
   a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea sau oprirea medicației cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostinil.
   b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesita o atenție specială și pot impune inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
   c. Hipotensiunea sistemică, TA sistolic<90mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostinil
   a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil
   b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
   c. Decizia medicului curant de oprire dupa transplant pulmonar
   d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatatorie
9. Contraindicații
   a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
   b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienți
   c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
   d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
   e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.
   f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
   g. Aritmii severe.

h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoizi

**VI. Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM**

## I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TREPULMIX®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare cronice tromboembolice (HTAPCT) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III sau IV, considerați inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)

## II. Diagnostic

1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:
    a. prezența hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie in artera pulmonară>20mmHg, Presiunea capilară<15mmHg, Rezistența vasculară pulmonară>2 unități Wood.
    b. Cel puțin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă
    c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulația arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convențională
2. Pacienții diagnosticați cu HTAPCT vor efectua un bilanț paraclinic obligatoriu, necesar indicației terapeutice, reprezentate de:
    a. radiografie toracică standard;
    b. ECG;
    c. ecografie cardiacă transtoracică;
    d. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:
        a. anomalii parcelare de perfuzie “în mozaic”
        b. prezența de obstrucții în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc
        c. hipertrofia arterelor bronșice
    e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac şi rezistenţe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator
    f. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
    g. test de mers 6 minute;
    h. SaO2 în repaus şi la efort;
    i. Testare BNP sau NTproBNP;
    j. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)
3. Consult chirurgical
    a. Trombendarterectomia pulmonară este tratamentul de elecție in HTAPCT, fiind singura intervenție ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienții necesită opinie chirurgicală privind indicația de dezobstrucție prin trombendarterectomie într-un centru cu

experiență din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucțiilor, comorbiditățile, cât și dorința pacientului.

b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienților cu HTAPCT fără indicație chirurgicală, în masura disponibilității unui centru cu experiență, însă de obicei această intervenție se recomandă după inițierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistențelor și implicit al riscului de reacții adverse.

## III. Criterii de includere:

1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică
2. Severitate: Clasa funcțională NYHA III sau IV
3. Tratament vasodilatator: Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatoare simplă sau combinată incluzând antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist de guanilat ciclază (AGC - riociguat)

## IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienții din acest grup vor putea primi treprostinil sc. (TRESUVI®)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.
6. Insuficiență hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh

## V. Tratament: doze si monitorizare

1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesara, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/m2 se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TREPULMIX 2,5gm/ml, TREPULMIX 5mg/dl sau TREPULMIX 10mg/ml).
2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.
3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TREPULMIX):
   a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scazută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)

b. Doza va fi crescută treptat astfel:
    i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal primele 4 săptămâni
    ii. ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.

5. Doza de întreținere
    a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
    a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
    b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior creștere progresivă, sub supraveghere medicală
    c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
    a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea oprirea medicației cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei
    b. Insuficiența hepatică ușoara sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesita o atenție specială, poate necesita inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
    c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic<90mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostinil
    a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil
    b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
    c. Decizia medicului de oprire a tratamentului dupa trombendarterectomie cu succes sau transplant pulmonar.
    d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatatorie
9. Contraindicații
    a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
    b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienți
    c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
    d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
    e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
    f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
    g. Aritmii severe.
    h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
    i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoizi

**Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

# DCI TICAGRELOR

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR**

**I. Indicaţii**

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu:

- sindrom coronarian acut, tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

**II. Criterii de includere**

a) Vârstă peste 18 ani;
b) Pacienți cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], tratați prin proceduri intervenționale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);
c) Pacienți cu istoric de IM, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

**III. Contraindicaţii şi precauţii de administrare**

a. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
b. Sângerare patologică activă;
c. Antecedente de hemoragii intracraniene;
d. Insuficienţă hepatică severă;
e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir şi atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea marcată a expunerii la ticagrelor.

**IV. Durata tratamentului**

Tratamentul inițiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienții cu istoric de IM și proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienții cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vârsta peste 65 ani). Durata recomandata a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani.

**V. Tratament**

După inițierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienții cu istoric de IM peste 12 luni, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenozin difosfat (ADP), la pacienții cu istoric de IM, cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislației în vigoare (o cutie conține 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

**VI. Monitorizare**

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, pacienții cu istoric de IM vor fi reevaluați la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

**VII. Prescriptori**

Inițierea tratamentului se face de către medicii in specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară şi chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialitatile mai sus mentionate.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM**

## I. Indicații terapeutice

Selexipag este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA II-III, ca tratament asociat la pacienții controlați insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) și/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5)

## II. Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale societăților europene de boli respiratorii respectiv cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
1. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac şi rezistenţe vasculare pulmonare; este recomandabil efectuarea testului vasodilatator - de preferat cu NO inhalator
4. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
2. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică;
5. test de mers 6 minute;
6. SaO2 în repaus şi la efort;
7. Testare BNP sau NTproBNP;
8. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

## III. Criterii de includere:

1. Etiologie:
    a. HTAP idiopatică / familială
    b. HTAP asociată colagenoze
    c. HTAP persistente la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, shunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Tratament vasodilatator:
    a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist receptor endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
    b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la celălalt vasodilatator pulmonar
    c. Pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)

3. Pacienți cu risc estimat intermediar sau mare, conform ghidurilor internaționale actuale, astfel cu cel puțin doi din următorii parametrii: distanța la test de mers 6 min < 440m, NTproBNP > 300pg/ml, clasa funcțională NYHA III, cateterism cardiac cu presiunea în atriul drept > 8mmHg sau index cardiac < 2,5 L/min/$m^2$

**IV. Criterii de excludere:**

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stang (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică (Grupul IV al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau analogi de prostaciclină (treprostinil, iloprost) pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu selexipag
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la selexipag

**V. Tratament: doze si monitorizare**

1. Inițierea tratamentului cu selexipag
    a. Doza inițială recomandată este de 200 micrograme de două ori pe zi
    b. Doza se crește cu câte 200 micrograme de doua ori pe zi la interval de cel puțin o săptămână cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului; acestea au de regulă caracter tranzitoriu și se remit sub medicație simptomatică.
    c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
2. Doza de întreținere
    a. este doza maximă tolerată de pacient dar nu mai mare de 1600 micrograme de două ori pe zi
3. Situații speciale
    a. Administrare împreună cu inhibitori moderați ai CYP2C8 (ex. clopidogrel, deferasirox și teriflunomida) se va reduce administrarea de selexipag la o dată pe zi
    b. Insuficiența hepatică moderată (Child Pugh B) impune administrarea selexipag o dată pe zi iar doza inițială va fi de 200 micrograme pe zi și crescută cu cate 200 micrograme pe zi pană la doza maximă tolerată dar nu mai mare de 1600 micrograme pe zi; insuficiența hepatică ușoară (Child Pugh A) nu impune ajustarea dozei
    c. Insuficiența renală ușoară sau moderată nu impune ajustarea schemei de administrare dar în insuficiența renală severă (RFGe < 30ml/min si 1,73$m^2$) nu este necesară modificarea dozei inițiale dar necesită prudență la creșterea dozelor.
4. Oprirea tratamentului cu selexipag
    a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu selexipag
    b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu selexipag în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute

c. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatatorie

5. Contraindicații
    a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
    b. Hipersensibilitate la selexipag sau excipienți
    c. Boala coronariană severă precum angina pectorală instabilă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni
    d. Aritmii severe
    e. Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în ultimele 3 luni
    f. Utilizare inhibitori puternici CYP2C8 (ex. gemfibrozil)
    g. Boala pulmonară veno-ocluzivă

**VI. Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)**

## I. Indicații:

| Indicație | Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație | Codificare la prescriere |
|---|---|---|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc. | Apixabanum 2,5 mg si 5 mg<br>Dabigatranum etexilatum 110 mg si 150 mg<br>Edoxabanum 30 mg si 60 mg<br>Rivaroxabanum 15 mg si 20 mg | 486 |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente. | Apixabanum 2,5 mg si 5 mg<br>Edoxabanum 30 mg si 60 mg<br>Rivaroxabanum 15 mg si 20 mg | 490 |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulţi care sunt supuşi unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului. | Apixabanum 2,5 mg<br>Rivaroxabanum 10 mg | 633 |
| Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului. | Apixabanum 2,5 mg<br>Dabigatranum etexilatum 110 mg<br>Rivaroxabanum 10 mg | 638 |
| Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice. | Rivaroxabanum 2,5 mg | 487 |

## II. Criterii de includere în tratament:

| Indicație | Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat) |
|---|---|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară (FANV) şi cu unul sau mai mulţi factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II). | Pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:<br>– insuficienţa cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficienţă cardiacă sau evidenţierea unei fracţii de ejecţie VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) – 1 punct<br>– hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv – 1 punct<br>– vârsta ≥ 75 de ani – 2 puncte<br>– diabet zaharat (glicemie „a jeun” peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale şi/sau insulină) – 1 punct<br>– antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism – 2 puncte<br>– istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct |

| | |
|---|---|
| | miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) – 1 punct<br>– vârsta între 65 – 74 ani – 1 punct<br>– sex feminin – 1 punct<br><br>NOAC se administreaza și la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 1 la bărbaţi sau ≥ 2 la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician. |
| Tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi | Pacienţii adulţi cu:<br>– tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;<br>– embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;<br>– tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurenţelor;<br>– embolie pulmonară, pentru prevenirea recurenţelor. |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului | Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere |
| Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului | Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS). | 1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană:<br>a) vârsta ≥ 65 ani;<br>ȘI<br>b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de “bypass” coronarian multivascular;<br>SAU<br>a) vârsta < 65 ani;<br>ȘI<br>b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin doua teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15-60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar in antecedente (la peste o lună).<br><br>2. pacienți cu boală arterială periferică:<br>– antecedente de revascularizare (chirurgicala sau intervențională) membrele inferioare;<br><br>SAU<br>– antecedente de amputare din cauza bolii arteriale |

| | |
|---|---|
| | periferice;<br><br>SAU<br>– antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă (≥50%), confirmata prin ultrasonografie/angiografie<br><br>SAU<br>– antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativa (≥50%), de artera carotida, confirmata prin ultrasonografie/angiografie. |

**III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:**

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină şi alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienţii dializaţi;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformaţii arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenţionale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, şi cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenţie/procedură. Nu se recomandă terapia “punte” cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mica) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

**IV. Contraindicaţii importante:**

- Pacienţii purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie şi risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienţii cu ciroză clasele Child Pugh B şi C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina si alaptare;

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativa din punct de vedere clinic, sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformaţii arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

## V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durata

| Indicatie | Apixabanum | Dabigatranum etexilatum | Edoxabanum | Rivaroxabanum |
|---|---|---|---|---|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc | – 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi<br>– 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu **cel puțin 2** din următoarele caracteristici:<br>1) vârsta ≥80 de ani;<br>2) greutate corporală sub 60 kg;<br>3) creatinina serică ≥1.5 mg/dl<br>– Tratament de lungă durată | – 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi<br>– 110 mg (1 capsula de 110 mg) de doua ori pe zi la pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil<br>– Tratament de lungă durată | – 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi<br>– 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficienţă renală moderată (clearence la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.<br>– Tratament de lunga durata | – 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi<br>– 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienţi cu insuficienţă renală moderată (clearence la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15-29 ml/min)<br>– Tratament de lungă durată |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulti | – 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni.<br><br>În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi. | - | – 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile.<br>– 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficienţă renală moderată (clearence la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance | – Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni;<br>– Tratamentul de scurtă durată (de cel puţin 3 luni) este recomandat la pacienţii cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitori majori |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | la creatinină 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.<br><br>Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cat si pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic. | (intervenţie chirurgicală majoră sau traumă recentă);<br>– La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi;<br>– La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuși unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a șoldului | 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile | - | - | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 5 săptămâni |
| Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului | 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile | – 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg.<br>– Tratamentul trebuie iniţiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile. | - | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 2 săptămâni |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) | - | - | - | – 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi, in asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) in doză zilnică de 75-100 mg<br>– Tratament de lungă durată |

## VI. Monitorizarea tratamentului:

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearence-ul creatininei (exclusiv prin formula Cockroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearence-ul creatininei se face anual. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sau la pacienții cu clearence de creatinină < 60 ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.
- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.
- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare şi întreruperea (temporara sau permanenta) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.
- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului şi al intervenţiilor chirurgicale de urgenţă, testele specifice pentru evaluarea activitatii anticoagulante pot fi utile.
- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea priveşte prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului.
- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

## VII. Prescriptori

| Indicație | Prescriptori |
|---|---|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc | medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală. |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum şi prevenirea TVP recurente şi a EP recurente | medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală. |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie. |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotica coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS). | medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală. |

# DCI CAPLACIZUMABUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM**

**I. Indicatie**:

Tratamentul adulților, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.

**II. Criterii de includere**:

Purpura trombotica trombocitopenica dobandita (pTTD) este o boala autoimuna hematologica rara sau microangiopatie trombotica caracterizata prin: trombocitopenie, anemie hemolitica microangiopatica si disfunctie multipla de organ.

Afectand de obicei adultii (in 91% din cazuri), cu varste cuprinse intre 30 si 50 de ani, in special sexul feminin (de 2,5-3,5 ori mai frecvent decat in cazul sexului masculin) si are o incidenta de 2-4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobandita (pTTD) este o afecţiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinica:

- Trombocitopenie, epistaxis, vanatai, petesii, gingivoragii, hemoptizii, singerari gastrointestinale;
- Anemie hemolitica microangiopatica;
- Afectare neurologică: pareza, afazie, disartrie, tulburari vizuale insotite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, coma;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creşterea ureei şi creatininei;
- Febră variabilă(>37,5 grade C), paloare, astenie, artralgii, mialgii.
- pTTD este cauzata de o deficienta severa a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezentei autoanticorpilor inhibitori. Scaderea activitatii ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leaga de trombocite si induce agregare plachetara.

Aparitia pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) şi utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecţii (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operaţii pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat in cazul in care activitatea ADAMTS 13<10% si sunt prezenti anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativa).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ si pTTD este considerata o urgenta medicala, nu este recomandat sa se astepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomanda inceperea tratamentului pe baza semnelor si simptomelor clinice.

**III. Tratament**:

**Doze:**

*Prima doză*

Injecție intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

*Doze ulterioare*

Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecție subcutanată cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor și continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, 3 normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.

*Doză omisă*

În cazul în care este omisă o doză de cablacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

**IV. Monitorizarea tratamentului**:

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatica.

*Vârstnici*

Deși experiența privind utilizarea caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauții speciale la pacienții vârstnici.

*Mod de administrare*

Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecții intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecție subcutanată în zona abdominală.

Trebuie evitate injecțiile în zona peri-ombilicală, iar injecțiile consecutive nu trebuie administrate în același cadran abdominal.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției subcutanate.

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

*Hemoragie activă semnificativă clinic*

Tratamentul cu caplcizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reinițiat numai la recomandarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu microangiopatie trombotică.

*Risc crescut de hemoragie*

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, inițierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

Deși în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenți antiplachetari și/sau a heparinei cu

Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

*La pacienții cu coagulopatii*

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienții cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoțită de monitorizarea clinică atentă.

*La pacienții care vor fi supuși intervențiilor chirurgicale*

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenții chirurgicale elective sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenția planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce privește procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenției chirurgicale în regim de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

*Insuficiență hepatică severă*

La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab și nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienți.

Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienți necesită evaluarea raportului beneficiu/risc si monitorizarea clinică atentă.

**VII. Criterii de intrerupere a tratamentului**:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

**VIII. Prescriptori:**

Medicii din specialitatea hematologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 288 cod (B02AB02): DCI INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANA**

## I. Indicaţii terapeutice:

Inhibitor de alfa 1 proteinaza umana (IA1PU) este indicat ca tratament de întreținere, pentru a încetini progresia emfizemului la pacienți adulți diagnosticați cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină sever (deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei) și emfizem pulmonar: genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experienţă în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

### Diagnosticul deficienței AAT

Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsină poate fi folosită ca punct de plecare atunci când clinic se suspectează un deficit de alfa-1 antitripsină, însă este insuficientă, fiind necesară întotdeauna o confirmare genotipică sau fenotipică.

Genotiparea/ fenotiparea/ secvențierea genică confirmă diagnosticul de deficit de AAT și permit încadrarea în una din cele peste 120 de forme genetice. Nu toate genotipurile se pretează la tratament de augmentare, ci doar formele PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ.

## II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

### a. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți adulți cu vârsta >18 ani.
- Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsinei < 80 mg/dl.
- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă cu VEMS ≤ 65%.
- Pacienti cu genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

### b. Criterii de excludere:

- Deficiența de Imunoglobulină A (IgA) cu anticorpi cunoscuţi anti-IgA.
- Pacienti cu alte genotipuri decat PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții produsului.
- Fumător activ (fumatul trebuie să se oprească cu cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului).
- Noncomplianţă la terapia de augmentare.

## III. Tratament

### a. Doze şi mod de administrare:

Primele 4-6 perfuzii trebuie administrate sub supravegherea unui cadru medical cu experienţă si într-un centru medical apt pentru intervenție promptă în caz de reacții de hipersensibilitate, inclusiv soc anafilactic sau alte evenimente legate de administrarea repetată de inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană.
Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/ auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (a se vedea capitolul V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – subcapitolul c. Tratamentul la domiciliu / autoadministararea)

- Doza recomandată de IA1PU este de 60 mg/ kg administrată perfuzabil o dată pe săptămână.

- Produsul trebuie reconstituit, administrat și manipulat cu prudență, folosind tehnica aseptică pentru a menține sterilitatea produsului.
- Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul dispozitivului de transfer și a flaconului de 20 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) și filtrat în timpul administrării folosind un set de administrare intravenoasă cu un filtru adecvat pentru perfuzie.
- După reconstituire trebuie administrat numai intravenos prin perfuzie folosind o linie separată de perfuzie dedicată la o viteză de perfuzare de aproximativ 0,08 ml / kg corp / minut. Doza recomandată de 60 mg / kg corp va dura aproximativ 15 minute.

**b. Perioada de tratament**

IA1PU se administrează pe o perioadă nedefinită.

Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative sau în cazul în care medicul curant sau pacientul decid oprirea tratamentului.

**IV. Contraindicaţii:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Clorură de sodiu, Fosfat de sodiu monohidrat, Manitol)
- Pacienți cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA, datorită riscului de hipersensibilitate severă și reacții anafilactice.

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

**a. Trasabilitatea** (reconstituirea istoricului produsului administrat)
Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate obligatoriu numele și lotul produsului administrat. În Formularul de evaluare al pacientului - subcapitol Tratament actual (vezi Anexa 2).
Viteza de perfuzare recomandată (prezentată la capitolul mod de administrare) trebuie respectată obligatoriu.
Starea clinică a pacientului si semnele vitale, trebuie să fie monitorizate atent pe parcursul perfuziei, pentru primele 4-6 perfuzii.
La apariţia oricărui eveniment, reacţii care ar putea fi legate de administrarea medicatiei, viteza de perfuzare trebuie scăzută sau administrarea trebuie oprită, după cum o cere starea clinică a pacientului.
Dacă simptomele dispar imediat după oprire, perfuzia poate fi reluată la o viteză mai redusă, confortabilă pentru pacient.

**b. Hipersensibilitate**
Reacţii de hipersensibilitate pot sa apară, inclusiv la pacienţii care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al afla1 proteinazei umane.
IA1PU poate conține urme de IgA.
Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice severe. Reacţiile de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcţie severitatea reacţiei.
În caz de șoc anafilactic trebuie administrat tratamentul medical de urgenţă.

**c. Tratamentul la domiciliu (auto-administrarea)**

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu / auto-administrarea sunt limitate.
Riscurile potenţiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea şi administrarea medicamentului, precum şi de tratamentul reacţiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate.
Pacienţii trebuie informaţi despre primele semne ale reacţiilor de hipersensibilitate. Decizia dacă un pacient este potrivit pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare se ia de către medicul curant care va asigura instruirea adecvată.
Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.
Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/ auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (vezi capitolul III.a. Doze și mod de admnistrare).

**d. Agenţi transmisibili**
Vaccinarea adecvată (hepatita A şi B), trebuie avută în vedere la pacienţii care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană.

**e. Fumatul**
Fumul de tutun este un factor important de risc pentru dezvoltarea şi progresia emfizemului.
Se recomandă ferm întreruperea fumatului şi evitarea fumului de tutun din mediul ambiant.

**f. Conţinutul de sodiu - Informații pentru pacienții care necesită dietă hiposodată**
- IA1PU 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 37 mg (1,6 mmoli) sodiu per flacon, echivalent cu 1,9% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 4000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă contine aproximativ 149 mg (6,5 mmoli) sodiu per flacon echivalentă cu 7,4% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 5000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 186 mg (8,1 mmoli) sodiu per flacon echivalent cu 9,3% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.

**g. Interacţiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacţiuni**
Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

**h. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

**Sarcina**
Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra funcţiei de reproducere, iar siguranţa utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puţin probabil ca acesta să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, IA1PU trebuie administrată cu precauţie la femeile gravide.

**Alăptarea**
Nu se cunoaşte dacă IA1PU /metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Excreţia în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu IA1PU,

având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

**Fertilitatea**
Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra fertilităţii, iar efectele sale asupra fertilităţii la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacţii adverse asupra fertilităţii atunci când este administrat în dozele recomandate.

## VI. Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului este recomandată o evaluare inițială care să cuprindă HRCT toracic, probe complexe respiratorii (în cazul în care aceasta nu este accesibilă se recomandă cel puțin spirometrie și DLCO), proba de efort (cel puțin test de mers 6 minute). Se va adăuga un istoric amănunțit al bolii, istoricul de fumat (fumatul activ contraindică terapia de augmentare), precum și istoric legat de vaccinare. Înainte de inițierea tratamentului se recomandă vaccinare pentru hepatita A și B.

- Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, evaluarea minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

## VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.

Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau a lipsei complianței.

Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării bolii (vezi paragraful monitorizare).

## VIII. Prescriptori
Tratamentul va fi inițiat, continuat și urmărit de medici specialiști pneumologi.

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experienţă în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

### a. Modalități de prescriere

Medicul curant va întocmi un dosar care va contine următoarele informații:
1. Istoricul pacientului – cu detalii asupra criteriilor de includere / excludere
2. Confirmarea diagnosticului: valoarea plasmatică și genotipare, fenotipare sau secvențiere genică
3. Raport CT
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLCO), teste de mers
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;

6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr 1)*;
7. Formular de evaluare a pacientului cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină (anexa nr 2)

*Consimţământul informat este obligatoriu la iniţierea tratamentului.
Consimţământul informat este obligatoriu şi în timpul tratamentului dacă pacientul este luat în evidența medicului 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 DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ

Subsemnatul/Subsemnata……..…….
CNP…...……..……

Domiciliat/ă în localitatea ……..……., Str……..,
nr ……...., bl……..…, sc …...., et …..…., ap ……., sector/judeţ ……..……., telefon ……..……,

având diagnosticul de ……..
declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.

Aţi fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **deficit de alfa-1 antitripsină**. Aceasta este o boală cronică, genetică, caracterizată prin pierderea precoce a structurii pulmonare, cu apariția degradării precoce, a simptomelor respiratorii (tuse, respirație grea, infecții și agravări periodice), și a insuficienței respiratorii, mai ales la pacienții fumători sau la cei cu expunere semnificativă la noxe respiratorii.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Pentru diagnosticul acestei boli este necesară testarea valorii plasmatice a alfa-1 antitripsinei, precum și genotiparea, fenotiparea sau secvențiere genică. Doar anumite variante genetice ale bolii pot beneficia de tratament specific. Pentru evaluarea bolii se

folosesc adesea computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), testul de mers 6 minute. Există posibilitatea să aveți și boală de ficat asociată deficitului de alfa-1 antitripsină. În acest sens, evaluarea în secție de gastroenterologie este necesară pe parcursul bolii.

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Esențial pentru a încetini evoluția bolii este oprirea definitivă a fumatului, alte atitudini de dorit sunt vaccinarea antigripală, antipneumococică, antihepatită A și B, și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutăți adecvate, efectuarea constantă a efortului fizic în limita toleranței. Controalele medicale periodice (anual sau ori de câte ori aveți nevoie) sunt necesare, iar medicația inhalatorie este deseori recomandată și trebuie continuată. Dacă oxigenarea dumneavoastră ajunge la un nivel inacceptabil, medicul dumneavoastră poate considera necesar să vă suplimenteze nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa sau încetini declinul bolii , prelungi viața și imbunătăți calitatea vieții.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimțământ exprimat în cunoștință de cauză".

Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. 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 că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Daca alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **deficitul de alfa-1 antitripsină**.

**Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.**

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui sa întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile

- Rămâneți însărcinată
- Programul National este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Denumirea comercială a medicamentul este Respreeza. Medicamentul se regăsește sub formă de pulbere, în flacoane de 1000, 4000 sau 5000 mg pulbere ce urmează să fie reconstituită cu 20 ml solvent. Tratamentul se administrează exclusiv prin perfuzie intravenoasă lentă, sub supraveghere medicală, iar frecvența administrării perfuziei este săptămânală. Cantitatea de pulbere care vi se va administra în cadrul unei perfuzii depinde de greutatea dumneavoastră corporală (60 mg/kg corp).

Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi.

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate. Riscurile potenţiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea şi administrarea medicamentului, precum şi de tratamentul reacţiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate. Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Tratamentul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dacă tratamentul va fi considerat ineficient sau nu va putea fi tolerat, atunci tratamentul se oprește.

Se contraindică acest medicament dacă aveți sub 18 ani, hipersensibilitate la inhibitorul alfa1 proteinazei umane, sau la oricare dintre excipienți, precum și la cei cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA. Nu veți primi acest medicament decât dacă ați oprit fumatul pentru o perioadă de cel puțin 6 luni și dacă veți susține sevrajul fumatului.

Reacții adverse posibile:

- Hipersensibilitate
  Pot să apară reacţii de hipersensibilitate, inclusiv la pacienţii care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al afla1 proteinazei umane. Medicația poate conține urme de IgA. Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și, prin urmare, au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice potențial severe. Reacţiile suspectate de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcţie de natura şi severitatea reacţiei. În caz de şoc, trebuie administrat tratamentul medical de urgenţă.
- Reacții adverse frecvente (≥1/100 şi <1/10) pot fi: amețeală, durere de cap, respirație grea, greață.
- Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100) sunt reacțiile de tip hipersensibilitate, erupții cutanate, bufeuri, amorțeli.
- Foarte rare (<1/10000) sunt: reacții anafilactice, durere toracică, febră, frison, transpirații excesive, mâncărimi ale pielii.

- Cu frecvenţă necunoscută s-au raportat: umflături la nivelul ochilor, buzelor, feței, durere la nivelul ganglionilor limfatici.

Orice reacție adversă suspectată trebuie discutată cu medicul dumneavoastră curant, care poate decide (sau nu) oprirea tratamentului.

**Alte atenționări**:

*Agenţi transmisibili*

Măsurile standard pentru prevenirea infecţiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecţia donatorilor, screening-ul donărilor individuale şi al rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecţie şi includerea în procesul tehnologic a unor etape eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenţilor infecţioşi nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau celor nou-apărute, precum şi altor agenţi patogeni. Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum este virusul imuno-deficienţei umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) şi virusul hepatitei C (VHC), precum şi pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) şi parvovirusul B19.

Vaccinarea adecvată (hepatita A şi B), trebuie avută în vedere la pacienţii care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană

*Sarcina*

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra funcţiei de reproducere, iar siguranţa utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puţin probabil ca medicația să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, inhibitorul alfa1 proteinazei umane trebuie administrată cu precauţie la femeile gravide.

*Alăptarea*

Nu se cunoaşte dacă inhibitorului alfa1 proteinazei umane/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Excreţia în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu inhibitorului alfa1 proteinazei umane, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

*Fertilitatea*

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra fertilităţii, iar efectele sale asupra fertilităţii la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu

se anticipează reacţii adverse asupra fertilităţii atunci când este administrat în dozele recomandat

**Monitorizarea pe durata tratamentului** se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, se recomandă evaluare minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să 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.

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul …….....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului …….

Vă rugăm 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, dispneea, amețeala, reacțiile alergice, precum cele de hipersensibilitate, anafilactice, urticarie) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?
   DA / NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr. ……..……..…

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 ….....……
Semnătură pacient ……..…….....

Nume și prenume medic …..……..…….. Data …….....

Semnătură si parafa medic …..……..……

**Anexa nr. 2**

**Formular de evaluare pacient cu modificare genetică DAAT ( Deficit de Alfa1 AntiTripsina)**

Din punct de vedere al istoricului, în cazul evaluării inițiale se va insista pe momentul diagnostic și antecedente.

În cazul reevaluarilor, se va insista asupra modificărilor survenite de la ultima evaluare.

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

Număr de telefon…….…….. Număr de telefon 2
……

Adresa……
….……

Adresa e-mail…….

Genotip/fenotip identificat……. Valoare plasmatică……

Data identificării…… Data ultimei evaluări:
……

Vârsta primelor simptome și manifestarile
…….…….……
…….……..……..…….
…….…….……..……..……
……

Diagnostice pulmonare cunoscute
……..…….……
…….……...……...……
……..……
……..……...……
……..……..……
……..……...……
……..……..……

……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..…

Exacerbări în ultimul an:

……..……..……..……
……
……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..…

Tratament actual

RESPREEZA: INHIBITOR DE ALFA 1 PROTEINAZĂ UMANĂ

Data administrării ……..…… Număr lot produs administrat ……..……

……..……
……..……...
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……

Istoric fumat……..……..…… Număr PA…….
Sevrat……..

Istoric noxe

……..…
……..…
……..……..…
……..……..……

Istoricul afecțiunilor concomitente (inclusiv hepatice – se vor atașa analize și fibroscan)

……
…..……..
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……
……
……

Tratament concomitent

……
……
..……..…
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……..……
……
……
……

Simptome curente

…….…….
…..…
……..……
…..……..……
……..……..……
……..…

Modificări clinice semnificative (BMI=……, SaO2=……..,
AV=…….)

……..……..……
……..……...…
……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
…….....

Spirometrie (opțional pletismografie, tlco) (se vor atașa)

……
……..……
……..……..……
……..……
……..…….....

6MWT (se va atașa)

……..……
…..…….....
.....…
……..…….…….……
…….…….....
.....…

CT toracic (se va atașa rezultatul) – doar pentru prima evaluare

……..……
……
……..……
……

……..……
……..…….....
.....

Gazometrie (dacă este necesară; în acest caz se va atașa)

……
……..…….....
.....…
……..……
…..…….....……
……

CAT …….

mMRC …….....…

Opționale (Analize/ecocardiografie/ CT/ecografie abdominală; se vor atașa)

……
…...……
…..……..……..
……..……..…
……..……..……
……..……..……
……..……..……
……..……..……
…….……..……..…

Istoric vaccinal, cu data aproximativă a ultimei vaccinări:

Antigripal……
…….....
.....

Antipneumococic:…….
..…….....
.....……..

Antihepatită A și B
…….....
…….....
.....…..

AntiSARS COV-2
……
…….....
.....…

Data Medic

”

**DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL**

## I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

**1. Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- **forma uşoară**, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- **forma moderată**, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- **forma severă**, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporția formelor severe (nivelul FVIII <1%) este de 50 – 70%.

**2. Manifestările hemoragice:**

- fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 si 3).

**Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare**

| Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente) | Caracteristicile sângerării |
|---|---|
| Severă (F VIII< 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată |
| Moderată (F VIII 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale |
| Uşoară (F VIII- 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale |

**Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare**

| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |
|---|---|
| Hemartroze | 70 - 80 |
| Hemoragii musculare | 10 - 20 |
| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |
| Hemoragii SNC | < 5 |

**Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol**

| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol |
|---|---|
| Articulaţii | Cerebrale (SNC) |
| Musculatura şi ţesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |
| Bucale/nazale/intestinale | Gât/faringe |

| | |
|---|---|
| Hematurie | Traumatisme severe |

**3. Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:**

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

• anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
• diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
• circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie

• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);
• timp de consum de protrombină;
• timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening**

| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de sângerare | Nr. Trombocite |
|---|---|---|---|---|
| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |

**Precizarea formei de severitate a hemofiliei** - determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Identificarea inhibitorilor** - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.

## II. INDICAŢII TERAPEUTICE:

**Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).**

*Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Fracțiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.*

## III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. **Criterii de includere in tratament:**
   - Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (usoară, moderată sau severă).
2. **Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacientii cu vârsta de sub 12 ani.

**IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOCTOCOG ALFA PEGOL** (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

**1. Doze**

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.
Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).
O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

**2. Mod de administrare**

Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.
Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

**3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:**

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală**, **de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile**. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.
În cadrul studiului CONTINUATION, pacienții cu vârsta ≥ 12 ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile și, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.

**4. Tratamentul la nevoie „ON DEMAND”:**

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

***Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5***

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.
În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.
Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic**

| **Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală** | **Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)** | **Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)** |
|---|---|---|
| **Hemoragie** | | |
| • Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale. | 20 – 40 | • Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare |
| • Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom | 30 – 60 | • Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate. |
| • Hemoragii care pun viața în pericol. | 60 – 100 | • Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului. |
| **Intervenție chirurgicală** | | |
| • Minoră<br>Inclusiv extracții dentare | 30 – 60 | • La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare. |
| • Majoră | 80 – 100<br>Pre si post operator | • Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl). |

**<u>Copii și adolescenți</u>**
Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți.
Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani este similar cu cel la pacienții adulți.
Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

**V. CONTRAINDICATII:**
Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienți.
Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

**VI. REACTII ADVERSE, ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**
- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc);
- siguranța Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienți cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal) tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;

**Atenţionări şi precauţii:**
- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
- Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine sodiu”.

**VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**
- monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;
- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

**VIII. CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**
- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster.

**IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**
Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL**

## I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

**1. Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:
- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.[i]

**2. Manifestările hemoragice:**
Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 şi 3).

**Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare**

| Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente) | Caracteristicile sângerării |
|---|---|
| Severă (F VIII < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată |
| Moderată (F VIII 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale |
| Uşoară (F VIII 5- 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale |

**Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare**

| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |
|---|---|
| Hemartroze | 70 - 80 |
| Hemoragii musculare | 10 - 20 |
| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |
| Hemoragii SNC | < 5 |

**Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol**

| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol |
|---|---|
| Articulaţii | Cerebrale (SNC) |
| Musculatura şi ţesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |
| Bucale/nazale/intestinale | Gât/faringe |
| Hematurie | Traumatisme severe |

**3. Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:**

Diagnosticul
Suspiciunea de diagnostic
- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie
- timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening**

| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de sângerare | Nr. Trombocite |
|---|---|---|---|---|
| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |

**Precizarea formei de severitate a hemofiliei** - determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Identificarea inhibitorilor** - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.

## II. INDICAŢII TERAPEUTICE:

**Tratamentul şi profilaxia sângerărilor la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum**

Substanța activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa. Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) și nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea turoctocog alfa pegol. Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este atașat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acțiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienții cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conține fragmentul PEG și regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.

## III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

### 1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

### 2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbat 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;
- Reacţii alergice cunoscute la proteine de hamster;
- Pacienţii cu vârsta de sub 12 ani.

## IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU TUROCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

### 1. Doze

Doza, intervalul de administrare şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul şi de intensitatea sângerării, de nivelul activității vizate a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului. Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în unităţi internaţionale (UI), stabilite conform standardului actual al concentraţiei stabilit de OMS privind medicamentele care conţin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procent (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie, de preferinţă, în unităţi internaţionale pe dl (raportat la standardul internaţional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).
O unitate internaţională (UI) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### 2. Mod de administrare

Turoctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.
Turoctocog alfa pegol trebuie administrat prin injecție intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție
injectabilă).

### 3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **50 UI de turoctocog alfa pegol per kg greutate corporală la fiecare 4 zile**. Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.
Doza la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.

### 4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observaţia empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

**Unităţi internaţionale (UI) necesare = greutatea corporală (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5**
Cantitatea administrată şi frecvenţa de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacităţii clinice, pentru fiecare pacient în parte.
În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % faţă de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Pentru tratamentul sângerărilor, se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare:

**Tabel nr. 5 - Recomandări privind tratamentul episoadelor hemoragice cu turoctocog alfa pegol**

| **Intensitatea hemoragiei** | **Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (UI/dl sau % din cantitatea normală)[a]** | **Frecvența dozelor (ore)** | **Durata terapiei** |
|---|---|---|---|
| **Ușoară**<br>Hemartroză incipientă, sângerări musculare ușoare sau sângerări ușoare la nivelul cavității bucale | 20-40 | 12-24 | Până la eliminarea hemoragiei |
| **Moderată**<br>Hemartroză extinsă, sângerări musculare, hematom | 30-60 | 12-24 | Până la eliminarea hemoragiei |
| **Hemoragii severe sau amenințătoare de viață** | 60-100 | 8-24 | Până la eliminarea riscului |

[a]Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:
Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Doza și intervalul de administrare pentru o intervenție chirurgicală depind de procedura și practica locală. Se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore. Frecvența dozelor și durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcție de răspunsul clinic individual.

Datele din Tabelul nr. 6 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 6 - Recomandări privind administrarea turoctocog alfa pegol pentru managementul perioperator**

| **Tipul procedurii chirurgicale** | **Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (%) (UI/dl)[a]** | **Frecvența dozelor (ore)** | **Durata terapiei** |
|---|---|---|---|
| **Intervenții chirurgicale minore**<br>Inclusiv extracții dentare | 30-60 | Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală<br>Repetați după 24 de ore dacă este necesar | O doză unică sau repetați injecția la fiecare 24 de ore timp de cel puțin o zi până la vindecare |
| **Intervenții chirurgicale majore** | 80-100 (pre- și postoperator) | Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală pentru a avea activitatea factorului VIII în | Repetați injecția la fiecare 8 până la 24 de ore, în funcție de necesități, până la vindecarea plăgii |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | intervalul țintă<br><br>Repetați la fiecare 8 până la 24 de ore pentru a menține activitatea factorului VIII în intervalul țintă | Luați în considerare continuarea terapiei timp de încă 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl) |

[a] Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:
Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

**Copii şi adolescenţi**

- Doza la adolescenţi (12 ani și peste) este aceeaşi cu cea pentru adulţi.
- La copiii cu vârsta sub 12 ani siguranța pe termen lung nu a fost stabilită.

## V. CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Reacţii alergice cunoscute la proteinele provenite de la hamster.

## VI. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

În cazuri rare au fost observate reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroşirea feţei, urticarie generalizată, cefalee, papule pruriginoase, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc).
Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Atenţionări şi precauţii:

- în cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere. Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
- Acest medicament conține 30,5 mg de sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2,0 g sodiu pentru un adult.
- nu există experiență referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și al alăptării decât dacă este clar indicat.

## VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;
- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată şi a frecvenţei de repetare a perfuziilor.

**VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de hamster.

**IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA**

**Descrierea afecţiunii:**

**1. Hemofilia dobândită este o afecţiune care poate apărea spontan la pacienţii fără antecedente personale şi familiale pentru hemoragii.**

**În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.**

Incidenţa estimată a hemofiliei dobândite este de aproximativ 1,5 – 2 cazuri la 1.000.000 de locuitori per an.

In cazul hemofiliei dobândite 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, postpartum):

- malignitaţi, aproximativ 11,8%
- autoimunitate, aproximativ 11,6%
- sarcina, aproximativ 8,5%.
- 52% din cazuri sunt de natura idiopatica

Hemofilia dobândită este caracteristică adulţilor, rareori fiind prezenta la copii, vârsta mediană a pacienţilor fiind de 64 de ani.

**2. Tabloul clinic:**

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator.

Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta.

În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor.

Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare.

Evoluţia este gravă, aproximativ 80 – 90% dintre cazuri prezentând hemoragii grave (ameninţătoare de viaţă).

Rata mortalităţii pentru hemofilia dobândită este estimată a fi între 8 - 42%.

Conform convenţiilor internaţionale:

- un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU
- un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.

## I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ:

**Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor adulti cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII.**

## II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

**Pacienţi adulti cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii faţă de factorul VIII, cu episoade hemoragice in prezenta unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori ( high-responder sau low-responder).**

## III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol , citrat de sodiu, polisorbat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienţii copii si adolescenţi

## IV. TRATAMENT

(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

### 1. Doze

Doza, frecvenţa administrării şi durata tratamentului cu SUSOCTOCOG ALFA depind de localizarea, gradul şi severitatea episodului hemoragic, activitatea ţintă a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului.

Numărul de unităţi de factor VIII administrate este exprimat în unităţi (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) pentru produsele conţinând factor VIII.

**O unitate (U) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.**

**Doza iniţială de SUSOCTOCOG ALFA recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrat prin injecţie intravenoasă**.

Doza iniţială necesară de SUSOCTOCOG ALFA pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:

**DOZA INIŢIALĂ (U/kg) ÷ CONCENTRAŢIA MEDICAMENTULUI (U/flacon) × GREUTATE (kg) = NUMĂR DE FLACOANE**

Exemplu pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza iniţială va fi calculat astfel: **200 U/kg ÷ 500 U/flacon × 70 kg = 28 flacoane**

Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut după cum urmează:

**Tabel 1**

| **Tipul sângerării** | **Activitatea ţintă necesară de factor VIII (unităţi pe dl sau % din normal)** | **Doza iniţială (unităţi pe kg)** | **Doză ulterioară** | **Frecvenţa de administrare a dozelor ulterioare şi durata administrării** |
|---|---|---|---|---|
| Hemoragie musculară superficială uşoară până la moderată/fără compromitere neurovasculară şi hemoragie articulară | > 50% | 200 | Dozele ulterioare se determină în funcţie de răspunsul clinic şi pentru a menţine activitatea ţintă necesară de factor VIII | Se repetă la interval de 4 - 12 ore, frecvenţa poate fi ajustată în funcţie de răspunsul clinic şi activitatea măsurată a factorului VIII |
| Hemoragie majoră moderată sau severă intramusculară, retroperitoneală, gastrointestinală, intracraniană | > 80% | | | |

**a. Faza iniţială:**

**b. Faza de vindecare:**
**După ce se obţine răspunsul in privinţa hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu Susoctocog Alfa cu o doză care menţine activitatea necesară de FVIII la 30-40%**
**până când hemoragia este controlată.**

**Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depăşească 200%.**
**Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.**

**2. Mod de administrare**
**Susoctocog alfa este pentru administrare intravenoasă**.
Tratamentul cu Susoctocog alfa trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul hemofiliei.

***Medicamentul se administrează numai pacienţilor internaţi.***
***Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.***

**Volumul total de Susoctocog alfa reconstituit trebuie administrat cu o rată de 1 - 2 ml pe minut.**

**V. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONARI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

Hipersensibilitate sau reacţiile alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi înţepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupţii cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, nelinişte, tahicardie, senzaţie de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile şi pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv şoc)

Pacienţii cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori faţă de factorul VIII porcin.

Anticorpii inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestice, pot duce la o lipsă a eficacității.

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

**Activitatea factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa.**

Activitatea factorului VIII se monitorizează înainte şi la 30 de minute după dozele ulterioare; consultaţi **Tabelul 1** din sectiunea **IV.1.a. Faza Inițiala şi IV.1.b Faza de vindecare** pentru activitatea ţintă necesară de factor VIII recomandată.

*Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, așa cum a fost utilizat în determinarea potenţei şi a ratei medii de recuperare a Susoctocog Alfa*.

Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut..

**VII. CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster.
- Apariţia anticorpilor inhibitori faţă de factorul VIII porcin si lipsa eficacitaţii.

**IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Medici cu specialitatea hematologie sau medicină internă cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie."

# DCI: ROMIPLOSTINUM

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM**

## 1. Adulţi

### I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienţilor adulţi cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

### II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depăşesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienţii cu trombocitopenie asociată cu insuficienţă hepatică tratată cu agonişti ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenţie numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariţie a complicaţiilor tromboembolice.

### III. Tratament

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată;
- doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:

| |
|---|
| Greutatea*) în kg x Doza exprimată în µg/kg = Doza individuală a pacientului exprimată în µg |
| Doza în µg x 1 ml/500 µg = cantitatea în ml ce trebuie injectată (a se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml) |
| Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu 1 µg/kg de romiplostim.<br>Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg<br>Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml |

Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:

- Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 mcg

| Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare | Conţinutul total de romiplostim al flaconului | | Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile | | Cantitatea administrată şi volumul | Concentraţia finală |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 250 µg | 375 µg | + | 0,72 ml | = | 250 µg în 0,5 ml | 500 µg/ml |

- ajustarea dozelor:
  - doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 μg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50 x $10^9$/l;
  - numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50 x $10^9$/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate ;
  - doza maximă săptămânală de 10 μg/kg nu trebuie depăşită;

| Numărul trombocitelor (x $10^9$/l) | Acţiune |
|---|---|
| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 μg/kg. |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive | Se reduce doza săptămânală cu 1 μg/kg. |
| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor.<br><br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x $10^9$/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 μg/kg. |

  - Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x $10^9$/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x $10^9$/l) şi întreruperea tratamentului (400 x $10^9$/l), conform raţionamentului clinic.
  - Tratamentul se administreaza sub supraveghere medicala sau autoadministrare.

Pacienţii adulti care au un număr stabil de trombocite ≥ 50 x $10^9$/l timp de cel putin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să işi autoadministreze soluţia injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi ingrijeste. Pacientii eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiţi cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienţii trebuie observaţi din nou în timpul procesului de reconstituire şi administrare a Romiplostinum. Pacienţilor care demostrează abilitatea de reconstituire şi autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrarii. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală

**IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 μg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);

- eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- necomplianţa pacientului.

**V. Prescriptori:** Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.

**2. Copii cu vârsta de un an şi peste**

**I. Criterii de includere**

Romiplostim este indicat pentru pacienţii cu trombocitopenie imună primară (PTI) cu vârsta de un an şi peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

**II. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depăşesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienţii cu trombocitopenie asociată cu insuficienţă hepatică tratată cu agonişti ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenţie numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariţie a complicaţiilor tromboembolice.

**III. Doze**

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată.
Doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.

| | |
|---|---|
| Doza individuală a pacientului (µg) | Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg<br>La iniţierea tratamentului, pentru calcularea dozei iniţiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.<br>• La copii şi adolescenţi, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcţie de numărul de trombocite şi modificările greutăţii corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutăţii corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni. |
| Dacă doza individuală a | Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: |

<table>
<tr><td>pacientului este ≥ 23 µg</td><td>
<table>
<tr><td>Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare</td><td>Conţinutul total de romiplostim al flaconului</td><td></td><td>Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile</td><td></td><td>Cantitatea administrată şi volumul</td><td>Concentraţia finală</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>250 µg</td><td>375 µg</td><td>+</td><td>0,72 ml</td><td>=</td><td>250 µg în 0,5 ml</td><td>500 µg/ml</td></tr>
</table>
Concentraţia rezultată este 500 µg/ml.<br>
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/500 µg/ml<br>
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)<br>
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim.<br>
Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg /kg = 75 µg<br>
Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = 75 µg x 1ml/500 µg = 0,15 ml
</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este < 23 µg</td><td>
Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.<br>
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:
<table>
<tr><td>Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare</td><td>Adăugaţi acest volum de soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanţi pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit</td><td>Concentraţia după diluare</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>250 µg</td><td>2,25 ml</td><td>125 µg/ml</td></tr>
</table>
Concentraţia rezultată este 125 µg/ml.<br>
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml<br>
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)
</td></tr>
<tr><td>Exemplu</td><td>În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de iniţiere este 1 µg/kg de romiplostim.<br>
Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg<br>
Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise.<br>
Concentraţia rezultată este 125 µg/ml.<br>
Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml</td></tr>
</table>

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50.000/µl. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50.000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.

Ajustaţi doza după cum urmează:

| Numărul trombocitelor (x $10^9$/l) | Acţiune |
|---|---|
| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg. |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg. |
| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor.<br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x $10^9$/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg. |

Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x $10^9$/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x $10^9$/l) şi întreruperea tratamentului (400 x $10^9$/l), conform raţionamentului clinic.

Tratamentul se administreaza sub supraveghere medicala sau de catre apartinatorii care au fost instruiti sa administreze copiilor medicatia; nu este permisa autoadministrarea la copii si adolescenti

**IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;
4. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
5. necomplianţa pacientului.

**V. Prescriptori:**

Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.”

## DCI: ELTROMBOPAG

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG**

## A. ADULȚI

### I. Indicaţia terapeutică
Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi, cu trombocitopenie imună primară (TIP) şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

### II. Criterii de includere în tratament
Pacienţi adulţi cu TIP care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

### III. Criterii de excludere
Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh > = 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.

### IV. Tratament
Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

**1. Mod de administrare:**
Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

**2. Doze:**
- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite > = 50000/microl.
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
- Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

**Ajustarea dozelor:**

- După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite > = 50000/microl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (> = 50000/microl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.

| Număr de trombocite | Ajustarea dozei sau răspuns |
|---|---|
| < 50000/microl după cel puţin 2 săptămâni de tratament | Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi. |
| > = 50000/microl până la < = 150000/microl | Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia. |
| > 150000/microl până la < = 250000/microl | Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză. |
| > 250000/microl | Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.<br>Atunci când numărul de trombocite este < = 100000/microl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg. |

* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.

- La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
- Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

**Asociere**

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

**3. Monitorizarea tratamentului:**

- Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.

- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (> = 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau > = 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:
    - progresive sau
    - persistente timp de > = 4 săptămâni sau
    - însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
    - însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Consideraţii speciale**

- Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza
- În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

**VII. Prescriptori**
Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.

## B. COPII

**I. Indicaţia terapeutică**
Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

**II. Criterii de includere în tratament**
Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

**III. Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh > = 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.

**IV. Tratament**
Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

**1. Mod de administrare:**
Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau

suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

**2. Doze:**

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite > = 50000/microl.
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani).
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 5 ani).
- Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

**Ajustarea dozelor:**

- După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite > = 50000/microl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (> = 50000/microl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.

| Număr de trombocite | Ajustarea dozei sau răspuns |
|---|---|
| < 50000/microl după cel puţin 2 săptămâni de tratament | Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi. |
| > = 50000/microl până la < = 150000/microl | Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia. |
| > 150000/microl până la < = 250000/microl | Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua |

| | |
|---|---|
| | efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză. |
| > 250000/microl | Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.<br>Atunci când numărul de trombocite este < = 100000/microl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg. |

* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.

- La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.

- Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

**Asociere**
Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

**3. Monitorizarea tratamentului:**
- Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.

- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.

- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).

- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.

- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.

- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.

## V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.

- Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate

– Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (> = 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau > = 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:

  - progresive sau
  - persistente timp de > = 4 săptămâni sau
  - însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
  - însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică

– Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)

– Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Consideraţii speciale**

– Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

– În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi

– La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.

– Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza

– În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie şi oncologie pediatrica, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG**

## I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

## II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice si care :

- au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau
- au fost tratați anterior în mod excesiv

## III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- pacienti cu AAS care prezinta anomalii citogenetice ale cromozomului 7

## IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

### 1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

### 2. Monitorizare si Doze:

- Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.
- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi
- Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag
- Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată

***Ajustarea dozelor:***

- Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de ≥50,000/µl.
- La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg.
- Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 150 mg.

- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform tabelului.

| Număr de trombocite | Ajustarea dozei sau răspuns |
|---|---|
| <50000/µl după minimum 2 săptămâni de tratament | Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi.<br><br>La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg. |
| ≥50000/µl la ≤150000/µl | Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite. |
| >150000/µl la ≤250000/µl | Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei. |
| >250000/µl | Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână.<br><br>Odată ce numărul de trombocite ajunge la ≤100000/µl, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg. |

- La pacienții care obțin un **răspuns pe trei linii** *(leucocite, hematii și trombocite)*, inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%
- Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate.
- Dacă numărul de trombocite scade la <30000/µl, hemoglobina scade la <9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) <0,5 x 109/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficace anterioară.

## V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.
- În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau ≥3 x faţă de valorile iniţiale, sau >5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de ≥4 săptămâni sau
  - însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
  - însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- Necomplianţa pacientului.

## VI. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

- Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- În cazul pacienţilor adulți originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi
- Eltrombopag inhibă UGT1A1 şi OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracţionare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul iniţial al acestora.
- In cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei si trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.”

**DCI EMICIZUMAB**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB**

**Date despre hemofilia A congenitală:**
Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50-70%.

**Complicații ale hemofiliei:**
Expunerea la concentratele de factor VIII poate fi asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Frecventa inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienţii cu hemofilie A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacientii cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitari din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

**DCI EMICIZUMAB** este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

**I. Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)
1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficienţă congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A severa (deficienta congenitala de factor VIII, FVIII<1%) care nu prezinta inhibitor de factor VIII.

3. Emicizumab este indicat ca tratamentul profilactic de rutina pentru episoadele de sangerare la pacientii cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezinta inhibitori de factor VIII, avand forme moderate ale bolii (FVIII≥1% si ≤5%), cu fenotipul sangerarii sever.

**II. Criterii de includere**
1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII**: pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
   - care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
   - care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie") sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).

2. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII**: pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
   - care nu prezintă inhibitori de FVIII, avand forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticați sau
   - care nu prezintă inhibitori de FVIII, avand forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie") sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

**III. Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, Lhistidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

**IV. Tratament**
**Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:**
Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu emicizumab.
Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.
**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie.**

**<u>Doze:</u>**

***Doză de încărcare***:
3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.
Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

***Doza de întreținere***:
1,5 mg/kg **o dată pe săptămână**, sau
3 mg/kg la **fiecare două săptămâni**, sau
6 mg/kg la **fiecare patru săptămâni**.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.

**Calcularea dozelor:**
***Doza*** (exprimată în mg) şi ***volumul*** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

- ***Doza de încărcare*** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:
  - Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
- Urmată de o ***doză de întreţinere*** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:
  - Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
- ***Volumul total*** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:
  - Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentraţii de emicizumab (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.
Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie.

**Durata tratamentului:**
Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

**Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:**
Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:**
Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecţiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

## V. Monitorizarea (clinică şi de laborator) tratamentului cu emicizumab

Pe baza studiilor preclinice, s-a precizat posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.
Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

**Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab**

| **Rezultate influenţate de emicizumab** | **Rezultate neinfluenţate de emicizumab** |
|---|---|
| - Timp de tromboplastină parţial activat (aPTT)<br>- Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII<br>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT<br>- Test pe baza aPTT de determinare a rezistenţei la proteina C activată (APC-R)<br>- Timp de coagulare activat (ACT) | – Teste Bethesda (susbstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII<br>- Timpul de trombină (TT)<br>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT<br>- Testele cromogenice cu reactivi bovini pentru FVIII<br>- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)<br>- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210) |

## VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)

### 1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt*. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:

- **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90-120 μg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.
- **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab trebuie evitată, iar rFVIIa trebuie să fie prima opțiune pentru tratament.**
- Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.
- **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului cu expertiza in domeniu**, luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.
- **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă asigură eficiența hemostatică (în cazul pacienților cu titru mic de inhibitori) .**Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

**2. Pacienți cu hemofilie A severa fără inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienți.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab transforma fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt*.

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea trebuie să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (cu utilizarea de teste cromogenice de evaluare a FVIII).

**VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab**

Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor

clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

- Intervențiile chirurgicale trebuie să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator**.**
- Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
- Emicizumab în monoterapie – această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele recomandate de ghidurile internaționale pentru pacienții cu hemofilie supuși intervențiilor chirurgicale**.**
- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII, la pacienții cu hemofilie fără inhibitori sau cu titru mic de inhibitori tratați aditional cu concentrat de FVIII sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
- **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților cu inhibitori trebuie să li se administreze factor rFVIIa , pre și post operator, conform ghidurilor internaționale, pentru a menține hemostaza în parametrii de eficiență vizată.**
- Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate / mortalitate.

**VIII. Întreruperea tratamentului**

Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotica (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

**IX. Reluare tratament**

După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

**X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se deruleaza subprogramul P6.27 Boli Rare - medicamente incluse conditionat (unitati sanitare prin care se deruleaza si PNS hemofilie si talasemie).”

# DCI: EPOETINUM ZETA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 65, cod (B03XA03): DCI EPOETINUM ZETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp, riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

**Doze**

**Doza iniţială**

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializaţi şi la cei predializaţi, şi de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializaţi peritoneal.

**Ajustarea dozei iniţiale**

Se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

1. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 50%;
3. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depăşească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

**Doza de întreţinere**

După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 şi 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializaţi.

Pentru bolnavii dializaţi peritoneal, doza recomandată este între 25 şi 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializaţi, doza maximă nu trebuie să depăşească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

**Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:**

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

# DCI: METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 66, cod (B03XA03M): DCI METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%)**.**

**Tratament**

**Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

**Doze**

1. Doza iniţială

a. la pacienţii în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecţie unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat
b. la pacienţii dializaţi 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;
b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
c. dacă Hb creşte cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenţi de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb ţintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienţii trataţi o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 109/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT**

## I. Indicatia terapeutica
Anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii

## II. Criterii de includere in tratament
Pacienți adulți cu anemie asociată β-talasemiei dependentă și non-dependentă de transfuzii

## III. Criterii de exludere
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina
- Pacienți care necesită tratament pentru controlul creșterii maselor hematopoietice
- extramedulare (mase EMH)

## IV. Tratament80
**Doze:**
**Doza inițială** recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții β-talasemiei dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg. Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

La pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut sau nu s-a menținut un răspuns, definit ca o creștere a valorii inițiale a Hb înainte de administrarea dozei de ≥ 1 g/dl, după ≥ 2 doze utilizate consecutiv (6 săptămâni) la aceeași valoare a dozei (în absența transfuziilor, adică la cel puțin 3 săptămâni după ultima transfuzie), doza trebuie crescută cu un nivel

Creșterea la următorul nivel al dozei în funcție de doza actuală este prezentată mai jos.

| **Doza actuală** | **Doza crescută** |
|---|---|
| 0,6 mg/kg* | 0,8 mg/kg |
| 0,8 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 1,25 mg/kg |

* Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

**Reducerea dozei și amanarea administrării dozei**
În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este ≥ 11,5 g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg pentru β-talasemie dependentă de transfuzii și sub 0,6 mg/kg pentru β -talasemie non-dependentă de transfuzii.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept:

| **Doza curentă** | **Doza redusă** |
|---|---|
| 1,25 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |
| 0,8 mg/kg | 0,6 mg/kg* |

* Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Instrucțiunile privind reducerea dozelor, amânarea sau oprirea administrării ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept*:*

| **Reacții adverse legate de tratament** | **Instrucțiuni privind doza** |
|---|---|
| Reacții adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2 | • Se întrerupe tratamentul<br>• Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial |
| Hipertensiune arterială de Gradul ≥ 3 | • Se întrerupe tratamentul<br>• Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform ghidului de reducere a dozei |
| Alte reacții adverse de Gradul ≥ 3 persistente | • Se întrerupe tratamentul<br>• Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial, conform ghidului de reducere a dozei |
| Mase hematopoietice extramedulare care cauzează complicații grave | • Se oprește administrarea tratamentului |

**Doze omise**
În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

**Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**
Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

**Mod de administrare:**
După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.
Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.
Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**Evenimente tromboembolice**
La pacienții cu β-talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții cu dependență de transfuzii și la 0,7% dintre pacienții non-dependenți de transfuzii tratați cu luspatercept în cele 2 studii clinice pivot.

Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE. Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu β-talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.
Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu β-talasemie cu risc crescut.

**Mase hematopoietice extramedulare**
La pacienții cu β-talasemie dependentă de transfuzii, s-au observat mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) la 3,2% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1,9% dintre pacienții tratați cu luspatercept.
La pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii, s-au observat mase EMH la 6,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept.
Pacienții cu mase EMH trebuie monitorizați, la inițierea și în timpul tratamentului, pentru simptome și semne sau complicații cauzate de masele EMH.

**Hipertensiune arterială**
În studiile pivot, pacienții tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de 5 mmHg față de momentul inițial. S-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale în primele 12 luni de tratament la pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept. Tratamentul trebuie început numai dacă tensiunea arterială este controlată adecvat.

**Fractură traumatică**
La pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 8,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de fractură traumatică.

**Reacții adverse**
β-*talasemie dependentă de transfuzii*
Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.
Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.
Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

β-*talasemie non-dependentă de transfuzii*
Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost durerea osoasă, cefaleea, artralgia, durerea de spate, prehipertensiunea arterială și hipertensiunea arterială.
Durerea osoasă, durerea de spate, infecțiile căilor respiratorii superioare, artralgia, cefaleea și prehipertensiunea arterială au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament nu au fost grave și nu au necesitat oprirea administrării tratamentului. Oprirea administrării tratamentului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului au fost compresia medulară, hematopoieza extramedulară și artralgia.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată tensiunea arterială si valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

**VII. Criterii de oprire a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie oprita dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor pentru pacienții cu β-talasemie dependentă de transfuzii sau o creștere față de valoarea inițială a Hb în absența transfuziilor pentru pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

**VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS hemofilie si talasemie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT**

## I. Indicatia terapeutica

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar cu sideroblaști inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili pentru tratamentul cu eritropoietină.

## II. Criterii de includere in tratament

Pacienți adulți cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaști inelari, carora li s-a administrat anterior tratament cu un agent de stimulare a eritropoiezei (ESA) la care au avut un răspuns inadecvat, sau sunt ineligibili pentru ESA sau au avut intoleranță la tratamentul cu ESA.

## III. Criterii de exludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Sarcina

## IV. Tratament

**Doze:**

**Doza inițială** recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.
La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza inițială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg.
La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg.
Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni.
Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienţii cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl si care nu au ajuns la independenţă de transfuzii, poate fi necesară creşterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creştere a Hb peste valoarea tintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.
Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

**Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.
Dacă Hb este ≥ 11,5 g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

| Doza curentă | Reducerea dozei |
|---|---|
| 1,75 mg/kg | 1,33 mg/kg |
| 1,33 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității. După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

**Doze omise**
În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

**Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**
Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

**Mod de administrare:**
După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.
Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.
Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**Hipertensiune arterială**
Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

**Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețeala, durerea de spate și cefaleea.
Astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.
Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

**VII. Criterii de intrerupere a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

**VIII. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie si oncologie (după caz).”

# DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ**

**1. INDICAȚII TERAPEUTICE**

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).

**2. DEFINIȚIE**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

**3. DIAGNOSTIC**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1și 2. În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

**4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament și prevenție pre-procedurală) pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

**5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacții adverse asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide și în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicație clară în acest sens.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

**6. MOD DE ADMINISTRARE**

pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale , respectiv Cinryze (pdC1-INH 10mg/ml) si Berinert (pdC1-INH 500UI). Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat.

pdC1-INH se administrează prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1ml/minut.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B.

Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și $25^0$C.

pdC1-INH(10mg/ml, 500UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

**7. DOZE:**

**A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:**

***a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):***

pdC1-INH 10mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.

pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac.

***b.Copii (2-11 ani):***

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă
- Greutate 10–25 kg:
- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500UI: 20UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

**B. Tratamentul pre-procedural:**

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

***a. Adulți:***

- pdC1-INH 10mg/ml:1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

***b. Adolescenți (12-17 ani):***

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

***c. Copii (2-11ani):***

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii
- Greutate 10 - 25kg
- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

***C.*** **Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutina a atacurilor):**

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

***a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):***

- pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3-4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.

***b. Copii (6-11 ani):***

- pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

**OBSERVAȚIE!**

Pe tot parcursul tratamentului de preventie de rutina a atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

**8. PRESCRIERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

- pdC1-INH (10mg/ml, 500UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă su medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, in functie de varsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, in functie de varsta pacientului. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de cîte ori este nevoie.

**DCI: ICATIBANTUM**

## Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM

### I. Definiţie

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieţii acestor pacienţi este profund alterată.

### II. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutaţii spontane), a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 şi 2 de AEE se stabileşte prin valori scăzute sub 50% faţă de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferenţe de manifestare clinică între cele două tipuri.

### III. Indicaţii terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste.

### IV. Criterii de includere în tratament

În programul naţional de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienţii cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficienţă de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

### V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Se recomandă precauţie la pacienţii cu boală cardiacă ischemică acută şi accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide şi lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potenţial letal), în absenţa disponibilităţii concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaşte dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează şi doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.
În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

**VI. Mod de administrare**
Icatibant se administrează subcutanat, de preferinţă în zona abdominală.
Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.
Se recomandă ca prima administrare şi prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.
Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 şi 25° C).
**VII. Doze**
Adulţi: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).
În majoritatea cazurilor, o singură injecţie cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obţine o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecţie cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecţie nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecţie de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecţii cu icatibant.

Copii şi adolescenţi: doza recomandată este în funcţie de greutatea corporală, după cum urmează:

| | |
|---|---|
| 12 - 25 kg | 10 mg (1,0 ml) |
| 26 - 40 kg | 15 mg (1,5 ml) |
| 41 - 50 kg | 20 mg (2,0 ml) |
| 51 - 65 kg | 25 mg (2,5 ml) |
| Peste 65 kg | 30 mg (3,0 ml) |

La copil nu se administrează doza/atac.

**VIII. Monitorizarea tratamentului**
O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.
În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei.
Intubarea traheală, traheotomia şi alte tratamente eficace în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.
În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecţiei, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituţie medicală.

**IX. Prescriptori**

Icatibant este prescris de medicii din specialităţile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă şi medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Iniţial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienţilor cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicaţie neutilizată după termenul de expirare.

Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripţii şi numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei şi orei administrării, localizării atacului şi lipirea etichetei medicaţiei înaintea fiecărei noi prescripţii.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA**

## I.Indicații terapeutice

Conestat alfa este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de C1-inhibitor esterază.

Conestat alfa este analogul recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei (rhC1-INH) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în laptele iepurilor transgenici.

Activitatea unei unități de conestat alfa este definită drept echivalentul activității de inhibare a C1- esterazei prezente în 1 ml de plasmă umană.

## II.Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

## III.Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1și 2. În forma cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

## IV. Criterii de includere în tratament

În tratamentul cu conestat alfa pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.
Conestat alfa este derivat din laptele iepurilor transgenici și conține urme de proteine de iepure. Înainte de inițierea tratamentului cu conestat alfa, pacienții trebuie să fie chestionați referitor la expunerea anterioară la iepuri și la semnele și simptomele care ar putea să sugereze existența unei reacții alergice.

## V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu conestat alfa pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului și pacienții cu alergie la proteinele de iepure.

Nu se recomandă utilizarea de conestat alfa în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care medicul curant consideră că beneficiile sunt mai mari decât posibilele riscuri.

În rarele cazuri în care răspunsul la rhC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

**Mod de administrare**

Conestat alfa se prezinta sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru utilizare intravenoasă. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Un flacon conține 2100 unități de conestat alfa, echivalent după reconstituire cu 2100 unități per 14 ml sau cu o concentrație de 150 unități/ml.

Conestat alfa se administrează prin injecție intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute.
Administrarea trebuie inițiată sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul angioedemului ereditar.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.
Conestat alfa se va păstra la temperaturi de sub 25°C.

## VI. Doze:

Dozele la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari:

**A**. greutate corporală < 84 kg: 50 U/kgc, administrat lent, intravenos.
Volumul care trebuie administrat se va calcula pe baza formulei de mai jos:

$$\text{Volum de administrat (ml)} = \frac{\text{greutate corporală (kg) ori 50 (U/kg)}}{\text{150 (U/ml)}} = \frac{\text{greutate corporală (kg)}}{3}$$

**B.** greutate corporală ≥ 84 kg - o injecție intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).

- În majoritatea cazurilor, o singură doză de Conestat alfa este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreția medicului o doză suplimentară (50 U/kgc, până la 4200 U).

Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.

**Observație!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenire al atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-inh derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

## VII. Prescrierea și monitorizarea tratamentului

Conestat alfa poate fi prescris de medicul in specialitatile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul cu conesat alfa pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM**

**1. Indicație terapeutică**

**Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.**

**Definiție**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 și 2, este determinat de mutații survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-INH cauza rămâne necunoscută.
Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.
Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea impiedică pacientul să-şi poate continua viaţa în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă şi şcoală, unii până la 100 de zile pe an.
Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greaţă, vărsături, uneori diaree şi deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenţii chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.
Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.
Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

**Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.
Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).
Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.
Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1și 2.
În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutației de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

## II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. In vederea includerii in tratament, se va solicita consimțământul pacientului (anexa nr 1).
Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următoarul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic ***într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgență.***

Recomadarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.
Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.
În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

## III. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.
Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.
Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii
În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

## Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

## IV. Mod de administrare

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinina este mediatorul principal în AEE.
Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatice și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.
Lanadelumab se prezintă sub formă de soluţie injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.
Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.
Lanadelumab poate fi precris și administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.

**V. Doze:**
Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.
La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.
În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de căte ori este nevoie.

**Observație!**

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încît pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.
În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

**VI. Prescriere şi monitorizarea tratamentului**
Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de genetica medicală, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.
Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).
În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/intreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de cîte ori este nevoie.

**Anexa 1**

## CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Subsemnata/ul……., CNP: …….
Domiciliat/ă în str. ……...……., nr. ..…, bl ....., sc ...., et ...., ap ...., sector ….....,  localitatea.……..……., judeţul.……., telefon……...…., având diagnosticul ….....….....
sunt de acord să urmez tratamentul cu .....
Am fost informat/ă asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.
Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului curant, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
…….....
.....…

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
……...
.....

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?

DA / NU

2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Aţi luat cunoştinţă despre reacţiile adverse ale acestui tratament?

DA / NU

4. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?

DA / NU

Numele/prenumele pacientului (completaţi cu majuscule): Data: Semnătura pacientului:”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR**

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad crescut de imobilizare.

**I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:**

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**
Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de şold;
b. după artroplastia de genunchi;
c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;
e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);
f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;
g. în chirurgia tumorală.

**2. Pacienţii oncologici** supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenţă de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienţii cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situaţii**: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

## II. Tratament (doze, perioada de tratament):

| Tip HGMM | Indicaţii autorizate în trombo-profilaxie | Doze recomandate | Durata |
|---|---|---|---|
| **Dalteparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare | Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 5000 UI/zi | Durata medie e de 5 - 7 zile; |
| | Profilaxia trombozelor la pacienţii constrânşi la limitarea mobilizării datorită unor afecţiuni medicale acute | 5000 UI/zi | Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienţilor cu mobilitate restricţionată |
| **Enoxaparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 40 mg/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii imobilizaţi la pat datorită unor afecţiuni medicale acute, inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, infecţiile severe şi bolile reumatismale | 40 mg/zi | Minimum 6 zile şi va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului |
| **Nadroparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,3 ml/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,3 ml şi/sau 0,4 ml şi/sau 0,6 ml/zi în funcţie de greutatea pacientului şi de momentul operator | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| **Reviparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,25 ml/zi - risc moderat; | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,6 ml/zi | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| **Tinzaparinum** | Profilaxia trombozei venoase postoperatorii la pacienții cu risc moderat de tromboză (chirurgie generală) | 3500 UI/zi | Durata medie 7 - 10 zile |
| | Profilaxia trombozei venoase la pacienții cu risc mare de tromboză (ex. | 4500 UI/zi | Durata 7-10 zile |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | artroplastia de șold) | | |
| **Fondaparinux** | Profilaxia trombozei venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice (ex. Intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal) | 2.5 mg/zi | Durata 5-9 zile |
| | Prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase la adulţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior. | 2.5 mg/zi | Durata 5-9 zile sau până la 24 zile la pacienţii la care s-a practicat o intervenţie chirurgicală pentru fractură de șold |
| | Prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi cu afecţiuni medicale consideraţi a avea risc crescut de ETV şi care sunt imobilizaţi datorită unor boli acute. | 2.5 mg/zi | Durata 6-14 zile |
| **Rivaroxabanum (a se vedea si protocolul B01AF01)** | Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi | Tratament inițiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală și continuat:<br>• 5 săptămâni pentru indicația în chirurgia șoldului;<br>• 2 săptămâni pentru indicația în chirurgia genunchiului; |
| **Apixabanum (a se vedea si protocolul B01AF02)** | prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | 2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament inițiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuat:<br>• 32 de zile pentru artroplastia de sold<br>• 10 pana la 14 zile pentru artoplatia de genunchi |
| **Dabigatranum etexilatum (a se vedea si protocolul B01AE07)** | Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului | 110 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament initiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale si continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile |

**Durata tromboprofilaxiei prelungite** este următoarea:

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**
Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

**2. Pacienţii oncologici:**
a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operaţie;
b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenţa, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

**3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi**
a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;
b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

**4. Alte situaţii:**
a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)**
b. Pentru **pacienţii cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

**III. Monitorizarea tratamentului**
Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite **de urgenţă** pacientul la medicul specialist.

**IV. Criterii de excludere din tratament:**
a. stări hemoragice;
b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

**V. Reluarea tratamentului**

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboză venoasă profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

**VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.”

# DCI: CLOPIDOGRELUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM**

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

Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:

- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienti cu SCA la care este necesara reducerea in intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y12;
- Pacienti cu arteriopatie obliteranta a membrelor inferioare dovedita
- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).
- La pacienti cu fibrilatie atriala fara proteze valvulare sau cu stenoza mitrala moderat-severa este de preferat administrarea DOAC fata de VKA (din punct de vedere al sigurantei referitoare la riscul de sangerare). Anticoagularea dubla (DAT) cu un DOAC si SAPT (de preferat clopidogrel) este recomandata ca strategie standard pentru o durata de pana la 12 luni de tratament, dupa o scurta durata (de pana la 1 saptamana) de tratament antitrombotic triplu (TAT) (cu DOAC si DAPT). Ajustarea regimului therapeutic se va face tinand cont de riscul ischemic sau de sangerare al pacientului.

**Menţiune**: la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);
- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o

terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1)
- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină

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

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

**La pacienţii cu sindrom coronarian acut sau cronic: (Ghidurile ESC actuale)**

- **Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST** (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:
  - în cazul tratamentului conservator 300 mg
  - în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial o doza de 300 - 600 mg ,
  - după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu SAPT ales in functie de riscul ischemic sau de sangerare al pacientului;

- **Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST**:
  - în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.
  - în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;
  - iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirină 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

- În **angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular** cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) pentru o durata de timp ajustata in functie de riscul ischemic sau de sangerare al pacientului ;
  La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare.

**La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic**

La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare

intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.
Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi **şi** imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.
La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.
La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

Pacienti adulti cu AIT cu risc moderat pana la crescut sau cu AVC ischemic minor:

- La pacientii adulti cu AIT cu risc moderat pana la crescut (scor ABCD2≥4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS≤3), trebuie administrate o doza de incarcare de 300 mg clopidogrel urmata de o doza de 75 mg clopidogrel administrate o data pe zi si AAS (75 mg – 100 mg o data pe zi).
- Tratamentul cu clopidogrel si AAS trebuie initiat in decurs de 24 ore de la eveniment si continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagreganta plachetara.

**La pacienţii cu boala arteriala periferica dovedita doza zilnica de clopidogrel in preventie secundara este 75 mg.**

**III. Monitorizarea tratamentului**
Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.
**IV. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.
- Insuficienţă hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

**V.** Prescriptori
Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.”

# DCI: EPOETINUM BETA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 52, cod (B009N): DCI EPOETINUM BETA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

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

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x $10^9$/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

# DCI: EPOETINUM ALFA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 53, cod (B010N): DCI EPOETINUM ALFA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

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

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x $10^9$/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

# DCI: DARBEPOETINUM ALFA

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 54, cod (B011N): DCI DARBEPOETINUM ALFA**

**Indicaţii**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

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

**Doze, cale de administrare**

1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea doze i se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x $10^9$/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

# MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

# DCI: FILGRASTIM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (B013K): MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE**

**DCI: FILGRASTIM**

**Indicaţii**

Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime.

**Tratament**

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 $mm^3$.
- Gr: 750 - 1.000 $mm^3$:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- doză întreagă de interferon.
- Gr: 500 - 750 $mm^3$:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- reducerea dozei de interferon conform protocolului.
- Gr: < 500 $mm^3$:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- întreruperea interferonului conform protocolului.

**Monitorizare**

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

# DCI: SULODEXIDUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 55, cod (B014I): DCI SULODEXIDUM**

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

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

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurenţei TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă..

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

**II. Doze şi mod de administrare**

Capsule moi: doza recomandată este de 250 - 500 ULS (1 - 2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi. Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Doza şi frecvenţa administrării ot fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.

**III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

Diateză şi boli hemoragice.

**V. Reacţii adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastrointestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

**VI. PRESCRIPTORI**

Iniţierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

# DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**
Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.
Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

**Apariţia anticorpilor** este una dintre **cele mai serioase complicaţii** ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.
Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.
Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

Deficiența factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidența sa este estimată la 1 la 300.000-500.000. Este moștenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinți trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbații și femeile. Deficiența congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viața în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central și gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafață a trombocitelor, GPIIb / IIIa (ITG αIIbβ3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor și o retracție redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă și poate duce la episoade de sângerare letală.

**II. Stadializarea afecţiunii:**
Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.
**Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.**

**III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)**
NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

- pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienţi cu hemofilie dobândită, indifferent de varsta sau sex
- pacienti cu deficit congenital de factor VII
- pacienti cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, in prezent sau in antecedente, sau in cazul in care concentratul trombocitar nu este disponibil cu usurinta

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

**a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut**

Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecţii a câte 90 µg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;
- **o singură injecţie cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

**b. Hemofilia dobândită**

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

**c. Deficit de factor VII**

Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 μg/kg corp la fiecare 4 – 6 ore, până la obţinerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

**d. Trombastenia Glanzmann**
Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 μg (interval 80 - 120 μg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obţinerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puţin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienţii care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

**V. Monitorizarea tratamentului:** (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)
Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**
Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

- **reacţii adverse:**
  Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse **sunt rare** (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.
- **comorbidităţi**
  În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.
- **Nonresponderi**
  NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg şi de 90,5% pentru doza unică de 270 μg/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

- **noncompliant - nu este cazul**
  Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **creşte complianţa la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

**VII. Reluare tratament:** (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

- nu este cazul

**VIII. PRESCRIPTORI**

- **medici hematologi**
- **medici de specialitate cu competenţă în hematologie**
- **medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă**
- **medici pediatric”**

# DCI: DIOSMINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 57, cod (B016I): DCI DIOSMINUM**

**I. CRITERII DE ELIGIBILITATE**

- insuficienţă venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

**II. TRATAMENT**

**A) Insuficienţă Venoasă Cronică în funcţie de stadiul bolii, după următorul protocol:**

1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite**: sunt pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţi cutanate şi oricare alte simptome atribuabile Insuficienţă Venoasă Cronică.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.

2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite**: sunt pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

**Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite**: sunt pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*).

_____

*) Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical.

4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

**Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită**: sunt pacienţi cu edeme - definite ca şi creşterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii şi ţesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior şi ulterior la nivelul întregului membru inferior.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

**Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite**:

C4a - pacienţi care prezintă:

- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.
- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apărea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienţi care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită**:**

- **C5 - ulcer venos vindecat**
- **C6 - ulcer venos activ** - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanţă care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*);
- tratament antibiotic sistemic**).

_____

*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte.

**) Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacteriologice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

**B) Boala Hemoroidală**

1. Atacul hemoroidal acut:

**Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut:** pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită şi sângerare, uneori însoţite de prurit anal.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local
- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

**Descrierea pacientului:** Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariţia sau evoluţia Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienţilor cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări şi dureri postoperatorii prelungite.

**Modalităţi terapeutice**:

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

**III. PRESCRIPTORI**

Prescrierea este efectuată de către medici specialişti cardiologi, internişti, dermatologi, chirurgi şi medicii de familie.

# PROTOCOL TERAPEUTIC-AL HEMOFILEI A si B si AL BOLII VON WILLEBRAND

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND**

## I. HEMOFILIA A şi B

### I. DATE GENERALE

Hemofilia este o afecţiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare

| Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII/IX în procente) | Caracteristicile sângerării |
|---|---|
| Severă (F VIII/IX < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată |
| Moderată (F VIII/IX 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale |
| Uşoară (F VIII/IX 5 - 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale |

Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare

| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |
|---|---|
| Hemartroze | 70 - 80 |
| Hemoragii musculare | 10 - 20 |
| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |
| Hemoragii SNC | < 5 |

În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol |
|---|---|
| - Articulaţii | - Cerebrale (SNC) |
| - Musculatura şi ţesuturile moi | - Gastrointestinale (GI) |
| - Bucale/nazale/intestinale | - Gât/faringe |
| - Hematurie | - Traumatisme severe |

## II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie

- timp parţial de tromboplastină activat (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)
- corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu
- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de sângerare | Nr. Trombocite |
|---|---|---|---|---|
| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau prelungit | Normal sau prelungit | Normal sau redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal | Normal sau prelungit | Normal sau redus |

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX

## III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

### A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1) Definiţii:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an) regulat iniţiat înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic, înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari*) şi înaintea vârstei de 2 - 3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari*) dar înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic.

Profilaxie terţiară: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare documentată clinic şi imagistic.

*) Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr.

Tratamentul continuu: definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienţii cu vârsta 1 - 18 ani şi pacienţii cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX $\leq$ 1% sau 1 - 2% cu fenotip sever[x], fără inhibitori)

[x] fenotip sever = cel puţin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic

4) Tratament
Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

- Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.
- Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La iniţiere şi la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici şi la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient.

5) Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:
  - la copii, la iniţierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere şi apoi de cel puţin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puţin o dată pe an, înainte de intervenţii chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor şi după substituţii masive (peste 5 zile), la cei cu mutaţii favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Modificarea protocolului individual la pacienţii care necesită doze şi ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic)

- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1) Definiţie:
Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere
Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă:
- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.
- în caz de articulaţii ţintă (> 4 sângerări într-o articulaţie într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.
- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanţă/concediu) pe o perioadă care să nu depăşească anual 20 de săptămâni.
- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potenţial risc vital bine documentat (vezi tabel nr. 3)
- pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară

4) Tratament
Substituţia se face adaptat la factorul deficitar:
- FVIII în hemofilia A
- FIX în hemofilia B
- agenţi de tip by-pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)
  - doza şi ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcţie de situaţia mai sus menţionată în care se încadrează
  - durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenţii de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potenţial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5) Monitorizarea tratamentului
- Monitorizarea lunară clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere

- Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic
- Vârsta: orice grupă de vârstă
- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant
  Doza şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)
- Hemofilia A:

Doze:

- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
  - 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
- Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
  - Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

| Gravitatea hemoragiei | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
|---|---|---|

| | (% din normal sau UI/dl) | |
|---|---|---|
| Hemartroze, hemoragii musculare sau orale | 20 - 40 | Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic |
| Hemoragii musculare sau hematoame extinse | 30 - 60 | Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic |
| Hemoragii care pun viaţa în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal) | 60 - 100 - iniţial<br>50 - întreţinere | Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic |

- Hemofilia B:

Doze:
Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

- Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
  - Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

| Gravitatea hemoragiei | Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl) | Frecvenţa administrării (ore)/Durata terapiei (zile) |
|---|---|---|
| Hemartroză, sângerare musculară sau sângerare orală | 20 - 40 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic |
| Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv | 30 - 60 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic |
| Hemoragii ameninţătoare de viaţă | 60 - 100 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 8 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic |

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.

4) Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea răspunsului la tratament

- Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)

5) Criterii de schimbare a tratamentului
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE ŞI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice
2) Criterii de includere
Pacienţi, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiţia invazivităţii intervenţiei

| | |
|---|---|
| Minore | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple. |
| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală şi/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri:<br>- abordarea chirurgicală a unei cavităţi<br>- traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater)<br>- deschiderea unui strat de fascie<br>- excizarea unui organ<br>- modificarea anatomiei normale viscerale |

3) Tratament
Produse:
- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

<u>Hemofilia A:</u>

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)

- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
  - 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
- Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
  - Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală

| Tipul de intervenţie Chirurgicală | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
|---|---|---|
| Minore<br>Incluzând extracţiile dentare<br>Majore | 30 - 60<br>(pre, intra şi postoperator)<br><br>80 - 100<br>(pre, intra şi post operator) | Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până când se obţine cicatrizarea.<br>Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 12 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) cu menţinerea nivelului plasmatic de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puţin 10 - 14 zile, pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 30 - 60% (UI/dl). |

<u>Hemofilia B:</u>

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

- Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
  - Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale

| Tipul de intervenţie Chirurgicală | Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
|---|---|---|
| Minore, inclusiv extracţia dentară<br>Majore | 30 - 60<br>(pre, intra şi postoperator)<br>80 - 100<br>(pre, intra şi post operator) | Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore până se obţine cicatrizarea<br>Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) cu menţinerea nivelului plasmatic de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, apoi |

| | | |
|---|---|---|
| | | terapie pentru cel puţin încă 10 - 14 zile, pentru menţinerea unei activităţi a F IX de 30% - 60%. |

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.

4) Monitorizarea tratamentului

- evaluarea eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
- monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra - şi postoperatorii
- monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX.
- monitorizare cu atenţie, prin teste de laborator, a ratei de recovery şi a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

| Tipul de răspuns | Definiţia răspunsului |
|---|---|
| Excelent | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie<br>- fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate<br>- nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie |
| Bun | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferenţa este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic<br>• fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate<br>• nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie |
| Satisfăcător | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie şi este nevoie de tratament adiţional:<br>• doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate<br>• necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare faţă de pacientul fără hemofilie |
| Prost/Fără răspuns | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este substanţial semnificativ crescută (> 50%) faţă de pacientul fără hemofilie şi care nu este explicată de existenţa unei afecţiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia<br>• hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI datorită sângerărilor<br>sau<br>• creştere substanţială a necesarului de transfuzii de > 2 ori faţă de necesarul anticipat |

5) Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

- Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

## E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1) Definiţia afecţiunii

- Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori $\geq$ 0,6 UB/ml este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare
- Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate, uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B
- Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns
  - Titru înalt (high responder) $\geq$ 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic[x] la FVIII
  - Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII
    (Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispare spontan)

(* În absenţa expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul creşte în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic)

2) Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

- Testul de recovery şi determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda
- ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:
  - o dată la 5 administrări - până la 20 de expuneri (exposure day -ED)
  - o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs
  - cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs
  - apoi, cel puţin anual

3) Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

Scopul

3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări
3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora
3.3. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

- gradul de severitate al sângerării
- titrul inhibitorului
- responsivitatea anamnestică precedentă

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Hemofilia de tip "A"

Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):

- prima intenţie: FVIII/FIX 75 - 100 U/kg greutate corporală/zi
- dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":
- rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienţii cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

- rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip "B"

- rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine)

- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul existenţei nefrozei asociată concentratelor cu conţinut de FIX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENŢIE!!!
În cazul ineficienţei unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!
Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.

Eficienţa medicaţiei de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În acelaşi timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puţin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe şi un laborator pentru investigaţiile CID sau pentru testele de tromboză.

4) Monitorizarea tratamentului
- Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice
- Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG
- Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

5) Criterii de excludere din tratament
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

**Protocolul ITI (inducerea imunotoleranţei)**

1. Se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!
Inducerea toleranţei imune (obiectiv pe termen lung)
Indicaţii: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1 - 18 ani şi > 18 ani la care s-a iniţiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată
După administrarea de FIX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

- Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau
- Produse cu FVIII care conţin şi Factor von Willebrand

Doze:

- pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII/FIX 50 - 100 U/kgc/zi
- pentru pacienţii cu titru mare (≥ 5 BU): FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doza x 2 doze pe zi, zilnic.

Durata: cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1 - 1,5 ani. Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienţi se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenţie!!!
Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare.

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:

- dinamica inhibitorilor

- testul de recovery
- timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):

- Succesul total al ITI dacă:
  - titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,
  - indicele de recuperare normal al FVIII depăşeşte 66%,
  - timpul de înjumătăţire normal al FVIII depăşeşte 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.
- Succesul parţial al ITI dacă:
  - titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
  - indicele de recuperare a FVIII nu depăşeşte 66%,
  - timpul de înjumătăţire al FVIII nu depăşeşte 6 ore,
  - există răspuns clinic la administrarea FVIII,
  - titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.
În cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranţei imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puţin doi ani.
- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creşterea dozei.
- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (FVIII/FVW).
- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora.

1. Obiective: prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori
2. Criterii de includere:

Profilaxia secundară pe termen scurt/intermitentă se adresează pacienţilor în anumite situaţii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituţia profilactică intermitenta/de scurtă durată). Se pot administra ambele tipuri de agenţi de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât şi APCC (concentrat de complex protrombinic activat).

- APCC: 50 - 100 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână
- rFVIIa: 90 - 180 μg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevăzută la cap. II lit. B.

Profilaxia secundară pe termen lung se efectuează cu APCC şi se recomandă în următoarele cazuri:

- prezenţa unor inhibitori persistenţi, asociaţi cu un tratament nereuşit de inducere a toleranţei imune (ITI), sau
- pacienţii care urmează protocolul ITI până se obţine toleranţă satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX ≥ 6 ore) sau
- la pacienţii pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI).

Doze APCC:

- Iniţial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni
- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacităţii tratamentului.
- Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

- răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.
- răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:
    - satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

- parţial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obţine un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe şi se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- Profilaxia în timpul toleranţei imune

Criterii de includere: Pacienţi în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital
Doza APCC: 50 - 200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.
- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX ≥ 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3) Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)
- Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

4) Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
- Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass pentru pacienţii cu inhibitori
- Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori

- **Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice in hemofilia congenitala cu inhibitori**

1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice
2) Criterii de includere: pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice
3) Tratament

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UIkg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.

- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.
În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.
Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4) Monitorizarea tratamentului

- Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;
- Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular;
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT);
- Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5) Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

# HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

Definiţie
Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.

Incidenţa
- 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori
- 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave
- 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală
- 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)
- 50% din cazuri sunt idiopatice

Tabloul clinic
Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.

Conform convenţiilor internaţionale:
- un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU
- un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.

TRATAMENT

Obiective:

Oprirea sângerării:

- Pacienţii cu titru mare (≥ 5 UB) şi a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by-passing):
  - rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
  - concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
- Pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii uşoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:
  - concentrate de FVIII/FIX, alegând una dintre următoarele 2 variante:
  - Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT iniţial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puţin 2 - 3 zile.
  - Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi a FVIII/FIX de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 6 - 8 ore în bolusuri cu doza de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor FVIII/IX.

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX nu este eficient, se va trece la preparatul by-pass:

- rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecţiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.

## II. BOALA VON WILLEBRAND

Definiţie

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

- Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)
- Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

| Tipul bolii von Willebrand | | Caracteristică |
|---|---|---|
| 1<br>(60 - 80% din cazuri, autozomal dominant) | | Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ |
| 2<br>(15 - 30% din cazuri) | | Defecte calitative ale FVW |
| | 2A | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
| | 2B | Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor |
| | 2M | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |

| | | |
|---|---|---|
| | 2N | Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII |
| 3<br>(1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv) | | Lipsa totală a FVW |
| Tipul plachetar al BVW | | Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand). |

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1) Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2) Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3) Produse utilizate:
- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin FVIII şi FvW cu raport FvW/FVIII $\geq 0,91 \pm 0,2$

4) Doze utilizate
Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII/FVW în cantitate crescută

| Tratament | Doza (UI/kgc) | Frecvenţa administrărilor | Obiectiv |
|---|---|---|---|
| Sângerări spontane | 20 - 30 | doza unică pe zi | FVIII: C > 30% până la vindecare |
| Extracţii dentare | 20 - 30 | doză unică pe zi | FVIII: C > 30% cel puţin 1 - 3 zile |
| Intervenţii chirurgicale uşoare | 30 - 50 | doză unică pe zi | FVIII: C > 30% până la vindecarea completă a plăgii |
| Intervenţii chirurgicale majore | 40 - 60 | doză unică pe zi | FVIII: C > 50% până la vindecarea completă a plăgii |

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:
Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:
- Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creştere a nivelului de FVIII/FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 şi 2 al bolii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.
- Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.
- Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.
- În primele 3 - 10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice de FVIII/FvW de > 50% atât antepartum, cât şi post-partum cel puţin 7 - 10 zile.

5) Monitorizarea tratamentului
- monitorizarea lunară, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la pacienţii cu forme severe
- monitorizarea periodică, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la ceilalţi pacienţi, în funcţie de fenotipul bolii
- monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

- reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- apariţia inhibitorilor anti-FVIII/FVW

OBSERVAŢII FINALE

1. Cine prescrie medicaţia
   - Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripţia
   - Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:
   - spitalizare continuă
   - spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia

În cazul pacienţilor care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru 2 - 3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă atestat). În această situaţie, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.

# DCI: ALPROSTADILUM

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 69 cod (C002I): DCI ALPROSTADILUM**

## I. Definiţia afecţiunii:

Boala arteriala periferica (BAP) a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic.

BAP DE TIP DEGENERATIV:

- aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială
- senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale
- diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

BAP DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor

## II. Stadializarea afecţiunii:

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;
- Stadiul III: durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.

## III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienţii diagnosticaţi cu BAP a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)**

**NOTĂ:**
Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire. In situatia in care, dupa primele 2-3 zile de administrare, pacientul nu prezinta reactii adverse sau complicatii, tratamentul cu administrare intravenoasa poate fi continuat in regim ambulatoriu, sub supraveghere medicala, daca medicul curant apreciaza ca exista in ambulatoriu personal specializat in monitorizarea functiei cardiovasculare si facilitati de ingrijire adecvate.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 µg alprostadil (2 fiole x20 µg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează o dată pe zi, iar în cazurile cu simptomatologie clinică severă până la de două ori pe zi.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 µg alprostadil (3 fiole x 20 µg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrata in perfuzie intravenoasa pe o perioada de 3 ore.

La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 -20 µg alprostadil diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepţie)!

Doza recomandată este de 10 µg alprostadil (½ fiolă de20 µg/ml), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadil (o fiolă x 20 µg/ml), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a ¼ - 1½ fiole de alprostadil 20 µg/ml), în funcţie de toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.

Administrare intravenoasă şi intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu alprostadil . Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de alprostadil trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

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

Pacienţii care primesc alprostadil, în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de alprostadil perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.

Alprostadil trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea BAP a membrelor inferioare, care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare si dispun de facilitati de ingrijire adecvate, în unităţi specializate.

În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Unele din medicamentele cu substanta activa altprostadil conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze aceste medicamente.

Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

## VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.
- Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient/neadecvat controlată, stenoză şi/sau insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.
- Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.
- Insuficienţă hepatică acuta sau insuficienta hepatica severa cunoscuta(inclusive in antecedente)
- Istoric de accident vascular cerebral in ultimele 6 luni.

- Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.
- Disfunctie renala (oligoanurie)
- Femei gravide sau care alăptează.

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

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori. Daca pacientul este cunoscut de medicul curant, a tolerat bine tratamentul, cura poate fi repetata in ambulator.

**VIII. Prescriptori -** Evaluarea clinică a pacienților, recomandarea terapeutică și inițierea tratamentului se face de către medici de specialitate cu experienta in tratarea BAP a membrelor inferioare.”

# DCI: TAFAMIDIS

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73, cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS**

**Indicaţii:**

***Indicația 1:*** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

***Indicația 2:*** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

**Posologie şi monitorizare:**

***Pentru indicația 1*** - Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienţii şi să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienţii supuşi unui transplant hepatic.

***Pentru indicația 2*** - Tratamentul se iniţiază sub supravegherea unui medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu cardiomiopatie determinate de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).

Doză : 61 mg o dată pe zi, administrată oral

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

**PRESCRIERE:**

***Pentru indicația 1***

Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după **stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţii adulţi**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuieşte bolnavul. Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.

***Pentru indicația 2***

Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienţii adulţi (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

In caz de suspiciune la pacienţii cu antecedente medicale specifice, semne de insuficienţă cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experienţă în diagnosticul amiloidozei şi cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice şi de rezonanţă magnetică cardiacă.

***Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR*** va include date pozitive la cel puţin una din investigaţiile următoare :

- scintigrafie cu bifosfonaţi (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din ţesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvenţierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *wild type*). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor şi a dozării lanţurilor uşoare kappa şi lambda la nivel plasmatic şi/sau urinar şi consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonaţi pozitivă grad 2 sau 3 este însoţită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă şi medici hematologi.

***Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR*** se stabileşte prin cel puţin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereţi ventriculari stângi minim 12 mm, disfunctie sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tadivă contrast difuză subendocardică sau cirumferenţială, kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonaţi.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienţi cu insuficienţă cardiacă în clasă funcţională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susţină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuieşte pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică şi paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a iniţiat tratamentul.

**Grupe speciale de pacienţi**

1. ***Copii şi adolescenţi*** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenţi
2. ***Vârstnici*** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcţie de vârstă ;
3. ***Femei de vârstă fertilă*** : nu există date de siguranţă în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum şi o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit.
4. ***Insuficienţă hepatică şi renală :*** Nu sunt necesare ajustari ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

# DCI: IVABRADINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 70, cod (C003I): DCI IVABRADINUM**

**I. INDICAŢII**

- Tratamentul bolii coronariene ischemice
- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulţi cu boală coronariană ischemică şi ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
    - la adulţi care au intoleranţă sau contraindicaţie la beta-blocante
    - în asociere cu beta-blocante la pacienţi insuficient controlaţi cu o doză optimă de beta-blocant şi a căror frecvenţă cardiacă este > 60 bpm.

**II. TRATAMENT**

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi.

**III. PRESCRIPTORI**

Tratamentul este iniţiat de medici cardiologi/medici specialişti de medicină internă şi medici de familie.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN**

## Introducere

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, oprirea și monitorizarea tratamentului

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecțiune renală genetică și a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de nașteri. În România prevalența estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea și expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor și pierderea progresivă a funcției renale.

Pacienții cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică și variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutație a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutație a genei PKD 2, localizată pe cromozomul 4, ce codifică policistina 2, în 0,3% din cazuri este incriminat un defect al genei GANAB ce codifică subunitatea alfa a glucozidazei II, în 0.1% din cazuri un defect al genei ALG9 sau DNAJB11, iar în 7% din cazuri anomalia genetică este necunoscută. Mutațiile de tip truncat sunt mai frecvente și se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.

Evoluția naturală a bolii pentru majoritatea pacienților prezintă o etapă inițială de hiperfiltrare, în care funcția renală se menține la valori normale, iar odată cu pierderea a ≥ 50% din nefronii funcționali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) și progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de ~ 60 de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienții au fost divizați în două mari categorii, în funcție de evoluția către necesitatea de substituție a funcției renale: evoluție lent progresivă și rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici și paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluția mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final și pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).

Interacțiunea complexă dintre acești factori prognostici influențează dezvoltarea și rata de creștere a masei chistice, iar efectul lor cumulativ asupra fenotipului bolii legat de progresie poate fi evaluat prin intermediul celor mai importante două metode validate în studii clinice: volumul total renal ajustat pentru înălțime și vârstă (clasificarea Mayo) și rata de declin a funcției renale.

Tabelul 1. Factori prognostici asociați cu severitatea și evoluția rapidă a BPRTAD:

| Categorie factor prognostic | Tip factor prognostic |
|---|---|
| **Demografici** | Genul masculin |
| **Genetici** | Mutația genei PKD1<br>Tip mutație: truncată<br>Istoric familial de BCR în stadiul final ≤ 55 ani |
| **De mediu** | Fumatul<br>Dietă hiperproteică<br>Aport scăzut de lichide |
| **Clinici** | Episoade repetate de hematurie macroscopică, ruptura chisturilor, infecțiile multiple de tract urinar < 35 ani<br>Debut HTA < 35 ani<br>Obezitatea<br>Episoade de injurie acută a rinichiului |
| **Paraclinici** | Proteinuria >1g/zi<br>Nivel ↑ al copeptinei<br>Volum total renal mare (≥600 $cm^3$/m)<br>Flux sangvin renal ↓ |

*Abrevieri: PKD- polycystic kindey disease; BCR- boală cronică de rinichi; HTA- hipertensiune arterială;↑- crescut; ↓- scăzut;*

Identificarea pacienților la risc de a dezvolta forme rapid progresive de BPRTAD este importantă în vederea implementării precoce a măsurilor terapeutice generale, dar mai ales specifice de încetinire a progresiei. Managementul pacienților bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR și a tratamentului simptomatic sau al complicațiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii și degradarea funcției renale.

## I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și a insuficienței renale în BPRTAD, la pacienți adulți cu BCR stadiile G1-G3 la inițierea tratamentului și dovezi de evoluție rapid progresivă a bolii.

## II. Criterii pentru inițierea tratamentului

### 1. Criterii de includere

***A. Vârsta peste 18 ani***

**Nota:** la pacientii peste 55 de ani tratamentul se initiaza doar daca beneficiile depasesc riscurile potentiale.

***B. Diagnostic de BPRTAD*** [19]

Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:

- Pentru pacienții cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine ,modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);

- Pentru pacienții fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puțin 10 chisturi, cu dimensiuni ≥ 5mm, pe fiecare rinichi;

Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:

| | **Criteria imagistice de diagnostic ale BPRTAD** | |
|---|---|---|
| ***Vârsta (ani)*** | ***Istoric familial pozitiv*** | ***Istoric familial absent/necunoscut*** |
| 15-39 | ≥3 chisturi (total) | ≥10 chisturi (≥5 mm) in fiecare rinichi, prin orice metodă imagistică (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică) |
| 40-59 | ≥2 chisturi în fiecare rinichi | |
| ≥ 60 | ≥4 chisturi în fiecare rinichi | |

*Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm- milimetrii;*

### *C. BCR stadiile G1-G3 (G3a și G3b)*

- Se recomandă inițierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienții cu RFGe ≥ 30 ml/min/1.73 $m^2$ (stadiile G1-G3);
- Stadializarea bolii cronice de rinichi se va face pe baza ratei de filtrare glomerulară, estimată prin formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

### *D. Formă rapid progresivă a bolii*

Forma rapid progresivă a bolii poate fi documentată pe baza *criteriului imagistic* ***sau*** a celui legat de *funcția renală.*

*Criteriu imagistic*

- Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilității tratamentului cu Tolvaptan.
- În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălțime și vârstă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen și pelvis, fără substanță de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lățimii, înălțimii, lungimii în plan sagital și în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuație elipsoidă. Pentru calcul se poate accesa platforma online: https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754.
- Pentru îndeplinirea criteriului este necesară încadrarea pacientului într-una din clasele Mayo cu risc de progresie rapidă și morfologie tipică (1C, 1D, 1E).
- Pentru pacienții cu ax lung al rinichilor > 16.5 cm, identificat ecografic, și vârsta < 45 de ani este necesară confirmarea/infirmarea formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălțime și vârstă (clasă Mayo 1C-1E), pentru a

limita posibilitatea excluderii pacienților tineri cu ax lung < 16.5, dar formă rapid progresivă, dar și pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienților cu forme lent progresive.

*Criteriul funcției renale.*

- Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei și a ratei de filtrare glomerulară estimată prin formula CKD-EPI în dinamică. Un pacient poate fi definit cu formă rapid progresivă a bolii pe baza declinului RFGe dacă:
  - Există un declin susținut al RFGe cu ≥ 2.5 ml/min/1.73m$^2$ pe an, pe o perioadă de 5 ani. Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puțin 5 valori ale creatininei și RFGe pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puțin 1 determinare pe an, timp de 3 ani și condiția ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru inițierea tratamentului cu Tolvaptan.
  - Există un declin susținut al RFGe cu > 5ml/min/1.73m$^2$ pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puțin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.
- În situația în care pacientul îndeplinește criteriul funcției renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alți factori de risc ce pot influența declinul RFGe [proteinurie ≥1 g/zi, hipertensiune arterială severă necontrolată , diabet zaharat, afecțiuni vasculare ( boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicație cu potențial nefrotoxic)] este indicată aplicarea criteriului imagistic în mod complementar pentru a evalua riscul de progresie rapidă ( clasele Mayo 1C-1E).

**2. Criterii de excludere**

Criteriile de excludere se aplică anterior inițierii Tolvaptanului și se adresează situațiilor în care medicament nu și-a dovedit eficiența sau în cazul în care acesta este contraindicat.

***A. Vârsta < 18 ani sau ≥ 56 de ani****

***B. Forma atipică de BPRTAD ( clasă Mayo 2)***

***C. BCR stadiile G4-G5 ( inclusiv dializă și transplant)***

***D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A și 1B)***

***E. Contraindicații (vezi contraindicații)***

*la pacientii peste 55 de ani tratamentul se initiaza doar daca beneficiile depasesc riscurile potentiale.

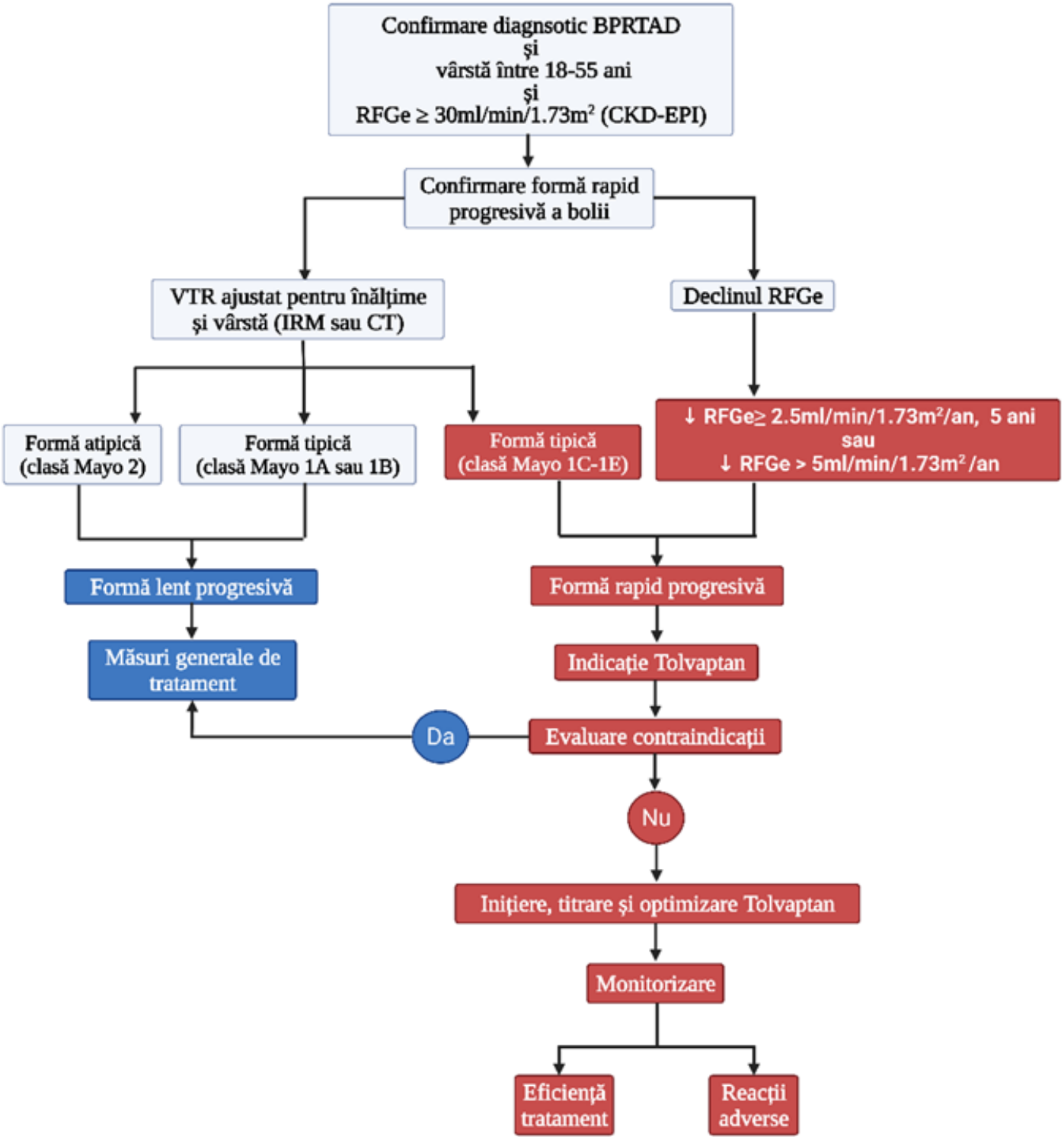

Confirmare diagnsotic BPRTAD
şi
vârstă între 18-55 ani
şi
RFGe ≥ 30ml/min/1.73m² (CKD-EPI)
Confirmare formă rapid progresivă a bolii
VTR ajustat pentru înălţime şi vârstă (IRM sau CT)
Declinul RFGe
Formă atipică (clasă Mayo 2)
Formă tipică (clasă Mayo 1A sau 1B)
Formă tipică (clasă Mayo 1C-1E)
↓ RFGe≥ 2.5ml/min/1.73m²/an, 5 ani
sau
↓ RFGe > 5ml/min/1.73m² /an
Formă lent progresivă
Formă rapid progresivă
Măsuri generale de tratament
Indicaţie Tolvaptan
Da
Evaluare contraindicaţii
Nu
Iniţiere, titrare şi optimizare Tolvaptan
Monitorizare
Eficienţă tratament
Reacţii adverse

Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilității pentru tratamentul cu Tolvaptan și monitorizare (Abrevieri: BPRTAD- boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFGerată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR- volum total renal; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

## III. Tratament

### 1. Medicament

Tolvaptanul este un antagonist selectiv al receptorului V2 al vasopresinei localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulei principale din tubul colector și conector a nefronului distal. Prin blocarea acțiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare și a secreției fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creșterea volumetriei renale și încetinește progresia bolii cronice de rinichi la pacienții cu BPRTAD, oferind nefroprotecție. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.

### 2. Compoziția

Un comprimat conține substanța activă (Tolvaptan) și excipienți (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).

### 3. Doza și modul de administrare

- Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60mg, 90mg sau 120mg, în funcție de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineață fiind mai mare decât cea de după-amiază;
- Doza de dimineață este recomandat să se administreze cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8h distanță de doza de dimineață, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);
- Comprimatele trebuie înghițite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.

**Tabelul 3**. Doza și modul de administrare a Tolvaptanului:

| Doza zilnică divizată | Doza zilnică totală | Mod de administrare |
|---|---|---|
| 45mg + 15mg | 60mg | ***Doza I:*** cu 30 minute înainte de masa de dimineață |

| | | |
|---|---|---|
| 60mg + 30mg | 90mg | ***Doza II***: cu sau fără alimente<br><br>***Interval între doze:*** 8h |
| 90mg + 30mg | 120mg | |

**4. Ajustarea dozelor**

- Doza inițială recomandată de Tolvaptan este de 60 mg/zi, divizată în 2 prize ( 45 mg + 15 mg), prima priza de 45 mg administrată înainte de masa de dimineață, iar cea de a doua priză de 15 mg, administrată 8h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei inițiale, în sens crescător, la o doză divizată de 90 mg/zi (60 mg + 30 mg), respectiv la 120 mg/zi (90 mg + 30 mg). Escaladarea treptată a dozelor se recomandă să fie efectuată la intervale cel puțin săptămânale, în funcție de tolerabilitate;
- În caz de intoleranță (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creșterea creatininei între 20-30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor și menținerea dozei mai mari în prima parte a zilei;
- Se recomandă menținerea dozei maxime tolerate de Tolvaptan;
- Deoarece Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (Atazanavir, Claritromicină, Darunavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepristonă, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazole) este necesară reducerea dozelor de Tolvaptan, prin administrarea într-o singură priză pe zi, conform precizărilor din Tabelul 4:

**Tabelul 4.** Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A:

| **Doza zilnică divizată (normal)** | **Doza zilnică ajustată ( 1 singură priză)** |
|---|---|
| 45mg +15mg | 15mg |
| 60mg + 30mg | 30mg<br>15mg ( dacă doza de 30mg nu este tolerată) |
| 90mg + 30mg | 30mg<br>15mg ( dacă doza de 30mg nu este tolerată) |

- În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, sucul de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menținându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:

**Tabelul 5**. Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderați ai CYP3A:

| **Doza zilnică divizată (normal)** | **Doza zilnică ajustată ( 2 prize)** |
|---|---|
| 45mg +15mg | 15mg +15mg |
| 60mg + 30mg | 30mg + 15mg |

| | |
|---|---|
| 90mg + 30mg | 45mg + 15mg |

** Se pot realiza ajustări suplimentare în caz de intoleranță la ajustarea inițială.*

**5. Reacții adverse**

- Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;
- Se recomandă informarea pacientului anterior inițierii tratamentului, cu privire la potențialele reacții adverse, frecvența apariției lor, impactul pe calitatea vieții și educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariția acestora.

**Tabelul 6**. Reacții adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:

| Tipul reacției adverse | Frecvența |
|---|---|
| Senzația de sete | 44% |
| Poliuria | 38% |
| Nocturia | 29% |
| Polakiuria | 23% |
| Polidipsia | 10% |
| Citoliză hepatică | 6% |
| Hipernatremie | 4% |
| Sindrom de colestază | 0.2% |

**IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la benzazepină sau derivați de benzazepină ;
2. Valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu Tolvaptan ;
3. Anurie;
4. Hipovolemie;
5. Hipernatremie;
6. Pacienți care nu pot percepe sau răspunde la senzația de sete;
7. Sarcină ;
8. Alăptare;
9. Obstrucția necorectabilă a tractului urinar.

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

***1.Hepatotoxicitate***

- Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) și a bilirubinei totale anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni și 4 săptămâni după inițiere, apoi lunar timp de 18 luni și ulterior, la fiecare 3 luni;
- Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);

- Nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienți cu citoliză hepatică care au criterii de oprire permanentă a medicamentului (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului);
- Oprirea temporară sau permanentă a medicamentului se ca face în funcție de valoarea transaminazelor, dinamica lor și a simptomelor ( vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).

***2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia și aportul de apă***

- Se recomandă consilierea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția senzației de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puțin 2-3L/zi), potențialelor reacții adverse asociate și a impactului asupra calității vieții;
- Se recomandă informarea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât și al nicturiei;
- Este necesară informarea cu privire la orarul de adminstrare al celei de a doua doze înainte de ora 16:00 pentru a preveni nicturia excesivă;
- Se recomandă implementarea de măsuri suplimentare dacă poliuria devine o complicație ce influențează aderența la tratament: implementarea unei diete hiposodate (<2g sare/zi), reducerea dozei de Tolvaptan ( mai ales a celei de a doua prize, daca nicturia este principala problemă);
- Nu se recomandă asocierea de diuretice tiazidice pentru a reduce poliuria;
- Pacienții trebuie instruiți să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;
- Se recomandă monitorizarea regulată a greutății corporale și a raportului seric creatinină/uree.

***3. Hipernatremia***

- Prezența hipernatremiei anterior inițierii tratamentului reprezintă o contraindicație de administrare a Tolvaptanului;
- Apariția hipernatremiei după inițierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~4% din cazuri, de obicei corectabilă după creșterea aportului de apă și/sau scăderea dozelor, rar fiind o cauză de oprire a tratamentului;
- Se recomandă monitorizarea regulată a sodiului plasmatic.

***4. Hiperuricemie***

- Administrarea de Tolvaptan poate induce hiperuricemie și risc de apariție a gutei prin scăderea excreției urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicație de oprire a medicamentului;
- Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.

***5. Patologie reno-urinară obstructivă***

- Pacienții cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenție acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar și eventual evaluare ecografică.

## VI. Monitorizarea tratamentului și criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienței Tolvaptanului asupra încetinirii ratei de progresie a bolii. Deși, scăderea osmolalității urinare asociată cu prezența poliuriei și un nivel crescut al copeptinei serice ar putea reflecta aderența și răspunsul la tratament, nu există suficiente date pentru a recomanda determinarea lor de rutină în practica curentă (are o valoare limitată la nivel individual).

La acest moment monitorizarea eficienței tratamentului se bazează pe evaluarea:

- ratei anuale de declin a RFGe observată față de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an
- ratei de creștere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo

**Tabelul 7**. Recomandări generale de monitorizare

| Tip monitorizare | Criterii și mijloace | Periodicitate |
|---|---|---|
| **Generală** | Examen clinic complet<br>Monitorizare specifică: diureză, greutate corporală, semne și simptome injurie hepatică, hipovolemie, hipernatremie, gută. | Inițial și la fiecare reevaluare |
| | Educare pacienți pentru monitorizare volum urinar și greutății corporale | Permanent |
| | Educare pacienți pentru monitorizare și raportare semne și simptome asociate cu afectare hepatică, hipovolemie, hipernatremie | Permanent |
| | Educare pacienți cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației | Permanent |
| **Analize de laborator** | Creatinină, RFGe, acid uric, raport creatinină/uree | Inițial la 2 săptămâni, respectiv 4 săptămâni de la inițierea Tolvaptanului, apoi lunar până la 18 luni și ulterior la fiecare 3 luni |
| | AST, ALT, bilirubină totală | |
| | Sodiu plasmatic | |
| | Hemogramă | Variabil, în funcție de stadiul BCR sau de situația clinică |
| | Examen de urină: sumar ,sediment, proteinurie/24h | La fiecare evaluare |
| **Imagistică** | Ecografie abdomino-pelvină | Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate |
| | IRM sau CT abdomino-pelvin nativ | La fiecare 3 ani |

Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

## VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului

### *1. Oprirea temporară:*

- În cazul confirmării valorilor susținut crescute sau în creștere ale transaminazelor ≤ 2 ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creșterile semnificative (≥ 3 ori LSVN) și/sau simptomele clinice de afectare hepatică se recomandă oprirea permanentă a medicamentului. Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului, valorile ALT și AST se mențin < 3 ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauție, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare,

deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienți;

- În contextul unor situații ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpirații profuze, aport limitat de lichide.
- Cu 24-48h anterior unei intervenții chirurgicale și reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;
- În situația creșterii creatininei serice cu > 30% din valoarea de bază.
- De menționat faptul că este obligatorie educarea pacienților cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației.

***2. Oprirea definitivă:***

- ALT sau AST > 8 ori LSVN;
- ALT sau AST > 5 ori LSVN, pentru mai mult de 2 săptămâni;
- ALT sau AST > 3 ori LSVN și (BT > 2 ori LSVN sau raportul internațional normalizat [INR] > 1,5);
- ALT sau AST > 3 ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);
- Evoluția pacientului către BCR stadiul G5 (RFGe < 15ml/min/1.73m$^2$);
- Anafilaxie la administrarea medicamentului.

**VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat, continuat si monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.”

# DCI: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI**

**I. INDICAŢIE**

- Post-infarct miocardic cu fracţie de ejecţie < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinaţii cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

**II. Stadializarea afecţiunii**

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

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

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

- Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)
- În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4g/zi.

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

Se recomandă ca agenţii de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizaţi numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obţine rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenţi, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanţa dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienţii care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunităţii continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic şi a profilului lipidic.

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

- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)
- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

**VII. Prescriptori**

Tratamentul este iniţiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet şi boli de nutriţie, nefrologie şi este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză şi pe durata recomandată de medicul care iniţiază tratamentul.

# DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (C005I): SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ**

**Definiţia afecţiunii:**

Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţa suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

**Stadializarea afecţiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

- Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;
- Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;
- Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

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

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

- disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

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

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

**III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;

- stabilirea planului de tratament la externare;
- creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);
- regim diuretic flexibil;
- educaţie şi consiliere intensive;
- urmărire în spital sau în ambulator;
- atenţie la strategiile comportamentale;
- creşterea complianţei.

**IV. Criterii de excludere din tratament:**

Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;
- sarcină şi alăptare;
- insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;
- copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;
- insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;
- insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;
- sarcină şi alăptare;
- eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

**V. Reluare tratament (condiţii)** - neaplicabil.

**VI. Prescriptori:** Iniţierea tratamentului se efectuează de către medicii in specialitatea cardiologie, medicina interna, tratamentul putand fi continuat si de medicii de familie in baza scrisorii medicale."

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluție orală)**

## Tumori vasculare – generalități

Tumorile vasculare alături de malformațiile vasculare fac parte dintr-un grup denumit anomalii vasculare.Tumorile vasculare cuprind hemangiomul congenital (H.C.), hemangiomul infantil (H.I.), hemangioendotelioame etc. Dintre malformațiile vasculare amintim sindromul Sturge-Weber sau sindromul Klippel-Trenaunay. În cadrul tumorilor vasculare cea mai frecventă confuzie se face între hemangiomul infantil și hemangiomul congenital.

Hemangiomul congenital este prezent de la naștere, este GLUT1 (-) și are la bază un proces de vasculogeneză.Hemangioamele congenitale pot fi clasificate în rapid involutive (RICH), non-involutive (NICH) sau overlap RICH/NICH.

Hemangiomul infantil apare după naștere,în general în primele luni de viață, este GLUT1 (+) și are la bază un proces de angiogeneză. Reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilăriei. Statisticile arată o prevalență de 2-5% a acestei afecțiuni penru populația de 0-2 ani. Dintre aceștia se presupune că un procent de 10% ar putea dezvolta complicații.

## Hemangiom infantil (H.I) – clasificare

Până în prezent nu s-a reușit un consens privind o formulă oficială pentru calsificarea hemangiomului infantil. Acesta se apreciază în funcție de localizare (cap, gât, trunchi, memebre etc), de distribuția leziunilor (localizate sau segmentare) și mai ales de tipul de leziune (superficial, profund sau combinat). Un alt aspect luat în considerare este numărul de leziuni. Se estimează că la un număr mai mare de 5 leziuni cutanate ar putea crește riscul de a prezenta și afectare viscerală, în acest caz (dar nu numai) fiind recomandate investigații suplimentare. În funcție de toți acești parametri se evaluează severitatea și mai ales prognosticul bolii și pe cale de consecință atitudinea terapeutică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie sau acolo unde este posibil în asociere cu terapia laser.

## Diagnosticul pacienților cu H.I.

Diagnosticul de hemangiom infantil se pune pe baza anamnezei (momentul apariției leziunilor este foarte important) și al examenului clinic. Se poate completa, la indicația medicului curant, cu o ecografie cutanată sau/și de părți moi și un examen doppler.

Pentru inițierea tratamentului cu Hemangiol (propranolol) este obligatorie efectuarea unui screening pentru depistarea și evaluarea riscurilor asociate acestei terapii (anamneză completă cu istoric medical, examen clinic complet care să verifice eventualele afecțiuni asociate și consult de interdisciplinar de specialitate acolo unde este cazul), părinții trebuie corect și complet informați iar medicul trebuie să ia decizia optimă în situația dată. Paraclinic se recomandă măsurarea T.A., a frecvenței cardiace, glicemia, hemoleucograma și electroliți (K). În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate:

- glicemia – propranololul poate determina sau agrava hipoglicemia mai ales în timpul unui repaus alimentar
- afecțiuni respiratorii – poate determina sau agrava un bronhospasm
- afecțiuni cardiovasculare – poate determina bradicardie sau hipotensiune. La prima administrare și la creșterea dozei (dar nu numai) se monitorizează tensiunea arterială și frecvența cardiacă la intervale de cel puțin o oră, minim două ore
- intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală – tratamentul trebuie întrerupt cu minim 48 de ore înaintea intervenției

Pentru monitorizarea se recomandă ca cel puțin la modificarea dozei pacientul să fie sub supravegherea medicului. Înainte de modificarea dozei medicul trebuie să facă o evaluare pe baza istoricului medical și un examen clinic complet cu auscultația cardiacă și pulmonară, măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace (cel puțin la o oră, minim două ore), a glicemiei și a oricărei alte măsuri considerată necesară. Uneori pot apărea și alte reacții adverse cum ar fi somnolența, agitația, răcirea extremităților, infecții, tulburări digestive sau modificări cutanate. O atenție suplimentară trebuie acordată dacă sugarul sau mama (în cazul în care alăptează) primesc concomitent și o altă terapie.

**<u>Tratamentul Hemangiomului infantil</u>**

**Hemangiolul (Propranolol)** (face obiectul unui contract cost volum) reprezintă opțiunea terapeutică medicamentoasă de elecție pentru hemangiomul infantil. Este indicat în formele proliferative care necesită terapie sistemică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspund la măsurile simple de îngrijire a leziunilor. tratamentul se inițiază la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni-5 luni (vârstă corectată).
Administrarea se face în felul următor:

1. 1 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze separate de 0,5 mg/kg
2. apoi 2 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze de 1 mg/kg
3. și apoi 3 mg/kg/zi ca doză de întreținere în două doze de 1,5 mg/kg

Cele două doze zilnice trebuie administrate dimineața respectiv seara cu un interval de timp minim de 9 ore între administrări. Administrarea se face în timpul mesei sau imediat după masă pentru a scădea riscul de hipoglicemie acolo unde ar exista. Administrarea se face pe cale orală, direct în cavitatea bucală a copilului, utilizând seringa gradată din flacon.

Cel puțin creșterea dozei trebuie făcută sub supraveghere medicală, de către medicul care a inițiat tratamentul. Fiecare creștere a dozei trebuie gestionată și monitorizată în aceleași condiții ca la doza inițială. Chiar și când pacientul se află pe doza de întreținere se recomandă monitorizarea clinică și/sau paraclinică lunară a copilului.

Tratamentul trebuie administrat timp de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. În situația apariției unei recidive după întreruperea tratamentului, medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.

**<u>Criterii de includere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienților H.I.</u>**

- Sugari cu vârsta între 5 săptămâni și 5 luni (vârstă corectată) la inițierea tratamentului. În caz de recidivă după întreruperea tratamentului medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.
- Hemangiom infantil cu risc vital sau funcțional
- Hemangiom infantil cu risc de creștere, de cicatrizare sau de desfigurare permanentă
- Hemangiom infantil dureros, ulcerat, care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu raspunde la măsurile simple de îngrijire a leziunilor

**Criterii de excludere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienţilor H.I.**

- Sugari cu vârsta sub 5 săptămâni
- Sugari prematuri care nu au atins 5 săptămâni vârstă corectată
- Sugari cu insuficiență hepatică sau renală
- Sugari care primesc tratament cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Sugari alăptați, în cazul în care mama urmează tratamente cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Hipersensibilitate la propranolol sau la excipienții produsului
- Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente
- Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)
- Blocuri atrioventriculare de grad II sau III
- Bradicardie sub următoarele limite:

| Vârsta | 0-3 luni | 3-6 luni | 6-12 luni |
|---|---|---|---|
| Frecvența cardiac (bătăi/min) | 100 | 90 | 80 |

- Tensiune arterială scăzută sub următoarele limite:

| Vârsta | 0-3 luni | 3-6 luni | 6-12 luni |
|---|---|---|---|
| Tensiunea arterial (mmHg) | 65/45 | 70/50 | 80/55 |

- Șoc cardiogen
- Angina Prinzmetal
- Insuficiență cardiacă necontrolată prin tratament
- Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)
- Predispoziție la hipoglicemie
- Feocromocitom

**Consimţământul pentru tratament**

Părinții (tutorii legali) trebuie să fie informați în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar aceştia trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 2).

**PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, chirurgie pediatrică, chirurgie**

**cardiovasculară, hematologie. Se poate continua de către medicul de familie în dozele şi pe durata menționată în scrisoarea medicală, după stabilirea dozei de întreținere.**

**Anexa 1**

**Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului**

DATE GENERALE
**Pacient:**
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Părinții (Tutorii legali) au semnat declaraţia de consimţământ DA |_| NU |_|
Anexaţi un exemplar DA |_| NU |_|

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

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

| **Afecțiune** | **DA/NU** | **Data diagnostic (lună/an)** | **Tratament actual** |
|---|---|---|---|
| Insuficiență hepatică | | | |
| Insuficiență renală | | | |
| Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente | | | |
| Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial) | | | |
| Blocuri atrioventriculare de grad II sau III | | | |
| Bradicardie | | | |
| Tensiune arterială scăzută | | | |
| Șoc cardiogen | | | |
| Angina Prinzmetal | | | |
| Insuficiență cardiacă<br>Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud) | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hipoglicemie sau predispoziție la hipoglicemie | | | |
| Feocromocitom | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

## II. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

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

## III. DOZA RECOMANDATĂ:

| | **Vizita 1** | **Vizita 2** | **Vizita 3** |
|---|---|---|---|
| data-z,l,a | | | |
| mg/kg | | | |
| mg/zi | | | |

## IV. EVALUARE PARACLINICĂ:

| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
|---|---|---|---|
| Hemoleucograma | | | |
| VSH | | | |
| Glicemie[1] | | | |
| TGO | | | |
| TGP | | | |
| Uree | | | |
| Creatinină | | | |
| Potasiu | | | |
| Sodiu | | | |
| Tensiunea arterială[1] | | | |
| Frecvența cardiacă[1] | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

[1]Evaluari obligatorii la fiecare vizită.

**Anexa 2**

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

## CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

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

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

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

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

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

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

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....

Semnătura şi parafa medicului”

## DCI: COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 74, cod (C07FX05): DCI COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)**

1. **Definiţie afecţiune** - angină pectorală cronică stabilă

2. **Criterii de includere:** terapie de substituţie pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienţi adulţi cu ritm sinusal normal, a căror afecţiune este deja controlată cu metoprolol şi ivabradină administrate separat, în doze similare

3. **Criterii de excludere:**
   - Hipersensibilitate la substanţele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucişată între beta-blocante)
   - Bradicardie simptomatică
   - Şoc cardiogen
   - Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
   - Bloc AV de gradul 2 şi 3
   - Infarct miocardic acut sau pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) şi/sau insuficienţă cardiacă severă
   - Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
   - Insuficienţă cardiacă instabilă sau acută
   - Pacienţi care urmează tratament inotrop intermitent cu agonişti de receptori beta
   - Pacienţi dependenţi de pacemaker (frecvenţa cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
   - Angină pectorală instabilă
   - Boală vasculară periferică severă
   - Feocromocitrom netratat
   - Insuficienţă hepatică severă
   - Acidoză metabolică
   - Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) şi nefazodonă
   - Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderaţi de CYP3A4 cu proprietăţi de reducere a frecvenţei cardiace
   - Sarcină, alăptare şi femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

4. **Tratament**

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineaţa şi o dată seara.
Combinaţia trebuie utilizată doar la pacienţii a căror afecţiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.
Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenţei cardiace, ECG şi monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar

modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol şi ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvenţa cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.
Pacienţi cu insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală şi clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.
Pacienţi cu insuficienţă hepatică: poate fi administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Se recomandă precauţie atunci când se administrează la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. Este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
Vârstnici: poate fi administrat cu precauţie la pacienţii vârstnici
Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**5. Monitorizarea tratamentului**

Absenţa beneficiului în ceea ce priveşte rezultatele clinice la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce priveşte evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).
Măsurarea frecvenţei cardiace: Dat fiind faptul că frecvenţa cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvenţa cardiacă în repaus, înaintea iniţierii tratamentului cu ivabradină şi pentru pacienţii trataţi cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenţei cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică şi pacienţilor cu frecvenţă cardiacă mică, în special atunci când frecvenţa cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.
Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenţia aritmiilor cardiace şi, foarte probabil, îşi pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcţia nodului sinusal. La pacienţii trataţi cu ivabradină, riscul de apariţie a fibrilaţiei atriale este crescut. Fibrilaţia atrială a fost mai frecventă la pacienţii care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienţilor trataţi cu ivabradină, pentru apariţia fibrilaţiei atriale (susţinută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitaţiilor, pulsului neregulat). Pacienţii trebuie informaţi asupra semnelor şi simptomelor de fibrilaţie atrială şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilaţia atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) şi desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizaţi.
Tratamentul cu ivabradină nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o frecvenţă cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă de repaus scade şi se menţine la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau

hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.
Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvenţa cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranţă privind asocierea ivabradinei cu nitraţi şi blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.
Insuficienţa cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienţi.
Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situaţii.
Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcţiei retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcţiei vizuale. Precauţii speciale trebuie luate în cazul pacienţilor cu retinită pigmentară.
Precauţii generale legate de tratamentul cu betablocante

**6. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

# DCI: IRBESARTANUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 72, cod (C008N): DCI IRBESARTANUM**

**Definiţii**

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (± HTA ± reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (± HTA ± reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

**Indicaţii**

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

**Tratament**

**Obiective**

a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
c. Reducerea degradării funcţiei renale.

**Doze**

300 mg/zi, în priză unică.

**Întreruperea tratamentului**

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

**Monitorizare**

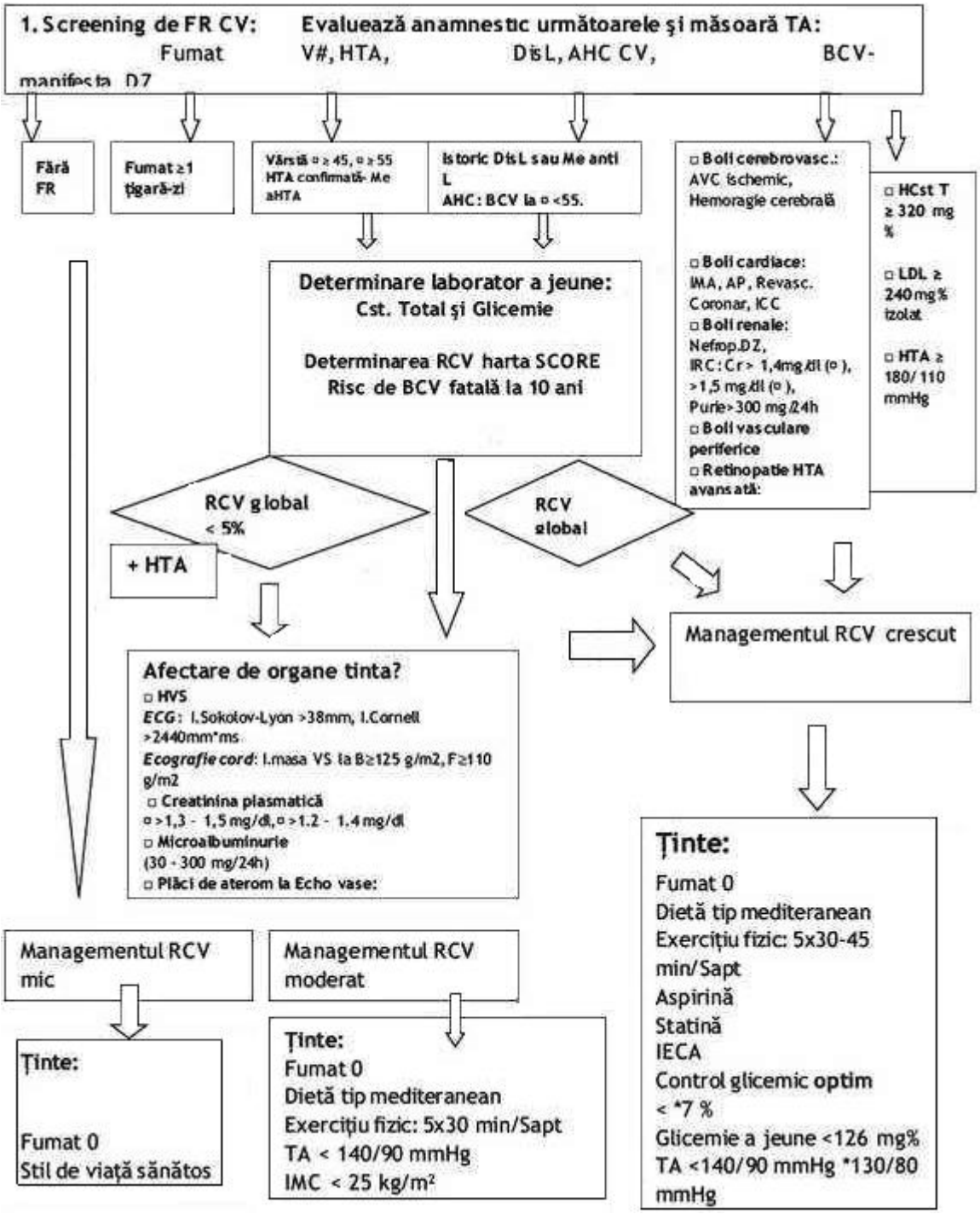
La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

**Prescriptori**

Medici nefrologi şi diabetologi.

**Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm**

Numele pacientului _____ Sex _____ Vârsta _____


1. Screening de FR CV: Evaluează anamnestic următoarele şi măsoară TA:
Fumat V#, HTA, DisL, AHC CV, BCV-manifesta D7
Fără FR
Fumat ≥1 ţigară-zi
Vârstă ♂ ≥ 45, ♀ ≥ 55
HTA confirmată- Me aHTA
Istoric DisL sau Me anti L
AHC: BCV la ♀ <55.
□ Boli cerebrovasc.: AVC ischemic, Hemoragie cerebrală
□ Boli cardiace: IMA, AP, Revasc. Coronar, ICC
□ Boli renale: Nefrop.DZ, IRC: Cr > 1,4mg/dl (♀), >1,5 mg/dl (♂), Purie>300 mg/24h
□ Boli vasculare periferice
□ Retinopatie HTA avansată:
□ HCst T ≥ 320 mg %
□ LDL ≥ 240mg% izolat
□ HTA ≥ 180/110 mmHg
Determinare laborator a jeune: Cst. Total şi Glicemie
Determinarea RCV harta SCORE Risc de BCV fatală la 10 ani
RCV global < 5%
+ HTA
RCV global
Managementul RCV crescut
Afectare de organe tinta?
□ HVS
ECG: I.Sokolov-Lyon >38mm, I.Cornell >2440mm*ms
Ecografie cord: I.masa VS la B≥125 g/m2, F≥110 g/m2
□ Creatinina plasmatică ♂ >1,3 - 1,5 mg/dl, ♀ >1.2 - 1.4 mg/dl
□ Microalbuminurie (30 - 300 mg/24h)
□ Plăci de aterom la Echo vase:
Managementul RCV mic
Managementul RCV moderat
Ţinte:
Fumat 0
Stil de viaţă sănătos
Ţinte:
Fumat 0
Dietă tip mediteranean
Exerciţiu fizic: 5x30 min/Sapt
TA < 140/90 mmHg
IMC < 25 kg/m²
Ţinte:
Fumat 0
Dietă tip mediteranean
Exerciţiu fizic: 5x30-45 min/Sapt
Aspirină
Statină
IECA
Control glicemic optim < *7 %
Glicemie a jeune <126 mg%
TA <140/90 mmHg *130/80 mmHg

**DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM)**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM)**

**I. Indicația terapeutică** – hipertensiune arterială esențială la pacientii adulti

**II. Criterii de includere in tratament:**

Pacienți adulți cu hipertensiuniune arterială esențială:

- a caror tensiune arteriala nu este controlata in mod adecvat cu doza de enalapril de 20 mg administrata in monoterapie, pentru care se se poate initia tratamentul cu Combinatia fixa Enalapril+Lercanidipinum 20 mg/10 mg
- a caror tensiune arteriala nu este controlata in mod adecvat cu doza de lercanidipinum de 10 mg administrata in monoterapie, pentru care se se poate initia tratamentul cu Combinatia fixa Enalapril+Lercanidipinum 10 mg/10 mg
- a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanţele active fiind administrate sub formă de comprimate separate, pentru care se se poate initia tratamentul cu Combinatia fixa Enalapril+Lercanidipinum 20 mg/20 mg.

**III. Criterii de excludere/contraindicatii:**

- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienţi;
- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină;
- Obstrucţie a tractului de ejecţie de la nivelul ventriculului stâng, incluzând stenoză aortică;
- Insuficienţă cardiacă congestivă netratată;
- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară);
- Insuficienţă hepatică severă;
- Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă;
- Administrare concomitentă cu: inhibitori puternici ai CYP3A4, ciclosporină, grepfruit sau suc de grepfruit;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conţin aliskiren la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m2);

**IV. Tratament**

- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de enalapril și lercanidipină. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu ținta valorilor tensionale, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, de preferat dimineața, cu cel puțin 15 minute înainte de masă.
- Utilizarea la pacienți vârstnici: doza trebuie stabilită ținând cont de funcția renală a pacientului;

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

- La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, cu sau fără insuficienţă renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat sub

supraveghere medicală, iar pacienţii trebuie urmăriţi îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril şi/sau diuretic este modificată. Măsuri similare se pot aplica pacienţilor cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară;

- Boala de nod sinusal: lercanidipina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu boală de nod sinusal fără stimulator cardiac;
- Insuficiență ventriculară stângă: este necesară precauție;
- Boală cardiacă ischemică: este necesară precauție;
- În insuficiența renală: este necesară precauție în special la inițierea tratamentului cu enalapril la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Potasemia și creatininemia trebuie monitorizate în timpul tratamentului;
- Hipertensiunea arterială renovasculară: la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale sau a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și cu o stabilire atentă a dozelor iar funcția renală trebuie monitorizată;
- Transplant renal: utilizarea de enalapril-lercanidipină nu este recomandată;
- Insuficiență hepatică: La pacienţii la care apare icter sau prezintă o creştere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt şi instituit tratament adecvat; este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată
- Dializă peritoneală: apariția unui efluent peritoneal tulbure la pacienții care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creșterea concentrației trigliceridelor în efluentul peritoneal;
- Neutropenie/agranulocitoză: Enalaprilul trebuie utilizat cu prudenţă maximă la pacienţii cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenţi mai mulţi dintre aceşti factori de risc, mai ales în prezenţa unei insuficienţe renale preexistente. Dacă se utilizează enalapril la aceşti pacienţi, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienţii trebuie instruiţi să raporteze medicului orice semn de infecţie;
- Hipersensibilitate/angioedem: poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de enalapril iar pacientul trebuie monitorizat cu atenţie, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital;
- Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare;
- Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză;
- La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină: inițierea terapiei cu inhibitor ECA cu monitorizare strictă în special în prima lună, pentru depistarea hipoglicemiei;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu cu enalapril nu este recomandată; asocierea cu blocante ale receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren nu este recomandată; inductorii CYP3A4 (fenitoină, carbamazepină, rifampicină) reduc concentrația plasmatică a lercanidipinei;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Rasa neagră: eficiență mai redusă;
- Alăptare: enalapril-lercanidipină nu este recomandat în timpul alăptării;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

**VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialități. ”

**DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM)**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM)**

**I. Indicația terapeutică** – hipertensiune arterială esențială la pacientii adulti

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu hipertensiuniune arterială esențială a căror tensiune arterială este deja controlată cu irbesartan și amlodipină administrate în asociere la aceleași doze ca și cele din medicamentul combinat.

**III. Criterii de excludere/contraindicatii:**

- Hipersensibilitate la irbesartan, amlodipinaă, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP;
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen);
- Obstrucționarea tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină;
- Hipotensiune arterială severă;
- Utilizarea concomitentă cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară (RFG)<60 mL/min/1,73 m2)

**IV. Tratament**

- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate pentru fiecare componentă (amlodipină și irbesartan). Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, cu sau fără alimente;
- Doza maximă recomandată este de irbesartan 300 mg/amlodipină 10 mg;
- Utilizarea la pacienți vârstnici: Schemele obișnuite de administrare sunt recomandate la vârstnici, dar, din cauza prezenței amlodipinei, creșterea dozei trebuie efectuată cu grijă;
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală;
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică: din cauza prezenței amlodipinei, medicamentul trebuie administrat cu precauție;

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

- Criza hipertensivă: nu există date privind siguranța și eficacitatea;
- Depleție volemică și sodică: trebuie corectate înainte de inițierea tratamentului cu combinația în doză fixă de irbesartan/amlodipină;
- Hipertensiune arterială renovasculară: risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu și irbesartan ;
- Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: este indicată o precauție specială;
- Aldosteronism primar: utilizarea irbesartanului nu este recomandată;
- Sarcină: atunci când este confirmată sarcina, tratamentul cu irbesartan/amlodipină, combinație în doză fixă trebuie întrerupt cât mai curând posibil și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ
- Insuficiență cardiacă: amlodipina trebuie administrată cu precauție;

- Insuficiență hepatică: tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza aflată la limita inferioară a intervalului de doze și este necesară precauție atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

**VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialități.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM**

## I. Indicații

**Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejecție redusă.**

## II. Criterii de includere

**a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):**

1) pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă, cu fracție de ejecție redusă, clasele NYHA II, III sau IV:
   1.1) în ciuda tratamentului optim cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocanți de receptor ai angiotensinei (BRA)
   sau
   1.2) cărora nu li se administrează în prezent IECA sau BRA

2) Fracție de ejecție ≤ 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac);

**b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:**

Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică agravată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejecție ≤ 40%.

**c) Pentru continuarea terapiei la pacienți aflați pe tratament cronic cu Sacubitrilum/Valsartanum, inițiați în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate:**

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu Sacubitrilum/Valsartanum, la inițiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b), după caz.

## III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatice ale potasiului de >5,4 mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie administrat concomitent cu un IECA sau un BRA. Din cauza riscului posibil de apariţie a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat timp de cel putin 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA.
- Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă reducerea dozei dacă nu s-a început cu doza minimă, ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat la pacientii cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (Child-Pugh clasa C), la pacienții cu angiedem ereditar sau idiopatic
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu se inițiază la pacientele însarcinate (nu este recomandată administarea în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină)

## IV. Administrare

**Inițiere:** Doza inițială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză inițială de 24/26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Sacubitrilum/Valsartanum se poate iniția în următoarele condiții, îndeplinite cumulativ:

- pacienți cu tensiune arteriala sistolica ≥100 mmHg;
- pacienți cărora nu li se administrează concomitent un IECA sau BRA.

**Continuare:** Doza inițială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

**Durata tratamentului**: tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului. Pentru menținerea beneficiilor clinice, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum trebuie continuat pentru pacienții a căror fracție de ejecție se ameliorează în urma tratamentului (inclusiv daca fracția de ejecție este peste 40%, sub tratament).

**Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:**

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m2) nu este necesară ajustarea dozei;
- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m2) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi;
- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m2) se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi, conform RCP.

## V. Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică sau tensiunea scade sub 95 mmHg, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitrilum/Valsartanum.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale și a valorilor serice ale potasiului și creatininei.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienţii care prezintă factori de risc pentru aceasta, cum sunt insuficienţă renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, cei care au un regim alimentar cu conţinut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, sau valorile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent, scăderea temporară a dozelor sau întreruperea administrării.

**VI. Prescriptori:** medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB**

## I. Indicaţii şi criterii de includere

Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă

Evolocumab este indicat ca adjuvant la dietă la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.

## II. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

| **Clase de risc** | | **Ţinta de LDL-colesterol** |
|---|---|---|
| **RCV foarte crescut** | Indivizi cu cel puţin una din următoarele:<br>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide.<br>• DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani<br>• BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major<br>• SCORE ≥ 10%. | < 55 mg/dl si reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RCV crescut** | Indivizi cu:<br>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA ≥ 180/110 mmHg<br>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major<br>• Pacienţii cu DZ cu durata ≥ 10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali<br>• BRC moderată (RFGe = 30 – 59 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• SCORE ≥ 5% şi < 10% | < 70 mg/dl si reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |

| | | |
|---|---|---|
| **RCV moderat** | • Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 ani şi fără FR adiţionali<br>• SCORE ≥ 1% şi < 5% | < 100 mg/dl |
| **RCV scăzut** | • SCORE < 1% | <116 mg/dl |

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.

Evolocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut. Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Evolocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, echimoze, eritem, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.

### III. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

### IV. Precauţii de administrare

Evolocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

### V. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

### VI. Prescriptori

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## DCI ALIROCUMABUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM**

**I.Indicaţii şi criterii de includere**

Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) şi dislipidemie mixtă primară
Alirocumab este indicat la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.

## II. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienţii care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (> 60%), tratamentul poate fi iniţiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).
Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.
Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.
Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

| **Clase de risc** | | **Ţinta de LDL-colesterol** |
|---|---|---|
| **RCV foarte crescut** | Indivizi cu cel puţin una din următoarele:<br>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau | < 55 mg/dl si reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |

| | | |
|---|---|---|
| | ultrasonografia arterelor carotide.<br>• DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani<br>• BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major<br>• SCORE ≥ 10%. | |
| **RCV crescut** | Indivizi cu:<br>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA ≥ 180/110 mmHg<br>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major<br>• Pacienţii cu DZ cu durata ≥ 10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali<br>• BRC moderată (RFGe = 30 – 59 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• SCORE ≥ 5% şi < 10% | < 70 mg/dl si reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RCV moderat** | • Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 ani şi fără FR adiţionali<br>• SCORE ≥ 1% şi < 5% | < 100 mg/dl |
| **RCV scăzut** | • SCORE < 1% | <115 mg/dl |

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.
Alirocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului.
Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecţii a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.
Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.
Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

## III. Monitorizarea tratamentului

Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ţinta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4 – 8 săptămâni.
După stabilirea dozei optime de alirocumab, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face iniţial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.
Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

## IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

## V. Precauţii de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacţii alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab şi iniţiat un tratament simptomatic adecvat.
Alirocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 $m^2$).

Alirocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

**VI. Întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

# DCI COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 77, cod (C10BA05): DCI COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)**

**I. Indicație** - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituție pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială și nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină și ezetimib administrate concomitent în aceleași doze.

**II. Criterii de includere**: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

- controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

**III. Criterii de excludere**:

Contraindicaţii:

- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;
- Pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- Pacienţii cu miopatie;
- Pacienţii trataţi concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecții bacteriene.

**IV. Tratament**

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de atorvastatină și ezetimib. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Ajustarea dozelor, dacă este

necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale şi după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinaţia cu doză fixă în concentraţia corespunzătoare.

- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în același moment al zilei;
- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Doza maximă recomandată este de 10 mg/80 mg pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

**VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

**DCI: ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)**

**I. Definiţie** - Dislipidemie

**II. Criterii de includere**: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

- care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
- ca terapie de substituţie la pacienţii controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

**III. Criterii de excludere**:

Contraindicaţii:

- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;
- la pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- în timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- la pacienţii cu miopatie;
- la pacienţii trataţi concomitent cu ciclosporină.

**IV. Tratament**

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente;
- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite;

- Utilizarea la pacienţii vârstnici: La pacienţii cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienţii cu insuficienţă renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.
- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice active.
- Rasă: La subiecţii asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienţii de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze iniţiale de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creştere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienţii cunoscuţi ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.
- Administrarea la pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie: La pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie, doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 şi BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori de protează ce includ combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, şi/sau tipranavir).

**V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

**VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

# DCI COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 79, cod (C10BX13): COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)**

**I. Indicații**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și care prezintă și una din următoarele afecțiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

**II. Criterii de includere**

Pacienți cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecțiuni:

1) Hipertensiune arterial esențială
   și
2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:
   - Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),
   - Dislipidemie mixtă (tip IIb)
     sau
   - Hipercolesterolemie familială homozigotă

si la care la care tensiunea arteriala esențială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril și indapamidă administrate individual şi concomitent, la aceleaşi doze ca şi în combinaţia în doză fixă

**III. Contraindicații**

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienți
- Pacienții cu insuficiență renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min
- Pacienţii cu insuficiență hepatica severă sau cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- Pacienţii cu miopatie;
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

**IV. Precauții și situații speciale**

- La pacienți cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinație. La pacienții cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice și a potasemiei în timpul tratamentului
- La pacienții cu insuficiență hepatica moderată nu este necesară ajustarea dozei.
- La pacienții cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 se recomandă monitorizarea funcției hepatice și renale în timpul tratamentului
- La pacienții cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mica de rosuvastatină), deoarece prezența unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei.
- Administrarea concomitentă cu alte medicamente: Riscul de miopatie (incluzând rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot creşte concentraţiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir şi/sau tipranavir. Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ şi, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situaţiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente şi rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent şi ajustarea cu atenţie a dozelor de rosuvastatină.

**V. Administrare**

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineața înainte de micul dejun

Înainte de a trece la combinatia in doza fixa, starea clinică a pacienţilor trebuie să fie controlată cu aceleaşi doze de substanțe active, administrate individual şi concomitent. Doza aleasa trebuie să fie aceeaşi cu a componentelor individuale ale combinaţiei administrate în momentul schimbării medicaţiei.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanţe active a combinaţiei, indiferent de motiv (de exemplu, o afecţiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariţia unei interacţiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficace.

**VI. Monitorizare**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

# DCI: BOSENTANUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 80, cod (CI01I): DCI BOSENTANUM**

**Introducere:**

Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât şi pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrate reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi,** mai puţine **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

**I. Criterii de includere**

**1.** Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

| CRITERIU | SUBCRITERIU | SCOR |
|---|---|---|
| Afectare cutanată | Edem al degetelor | 2 |
| | Sclerodactilie | 4 |
| Leziuni digitale prezente | Ulceraţii digitale | 2 |
| | Cicatrici stelate | 3 |
| Telangiectazii | Prezente | 2 |
| Anomalii ale capilarelor patului unghial | La examenul capilaroscopic prezenţa megacapilarelor sau scăderea certă a densităţii anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii reţelei capilare | 2 |
| Afectare pulmonară | Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puţin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstiţială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacităţii vitale < 60% din valoarea prezisă | 2 |
| Fenomen Raynaud | prezent | 3 |
| Anticorpi specifici | Ac anti-centromer<br>Ac anti-topoizomerază I (Scl-70)<br>Ac anti-ARN-polimerază III | 3 |
| **Scor Total** | | **Scor ≥ 9 = ScS** |

**2.** Prezenţa unui **Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.

**3.** Prezenţa **ulceraţiilor actuale sau cel puţin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.

**Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.**

Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulceraţii active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**4.** Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.

**II. Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;
- Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului;
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei;
- Sarcină;
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure.

**III. Schema terapeutică**

Tratamentul cu Bosentan trebuie iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.

**IV. Monitorizarea eficacităţii**

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni.
  Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii cu > 50%;
- ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

**V. Monitorizarea efectelor adverse**

Valorile concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentraţiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament şi apoi la intervale de 4 luni.

**SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII**

**Evaluarea ulceraţiilor**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mână dreaptă | | Dimensiuni | Durere | Denudare | Cicatrice/Detritus necrotic | Calcificări | Data apariţiei |
| | Deget I | | | | | | |
| | Deget II | | | | | | |
| | Deget III | | | | | | |
| | Deget IV | | | | | | |
| | Deget V | | | | | | |
| Mână stângă | Deget I | | | | | | |
| | Deget II | | | | | | |
| | Deget III | | | | | | |
| | Deget IV | | | | | | |
| | Deget V | | | | | | |

*) Vor fi evaluate cu predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**Evaluarea calităţii vieţii**

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână

| | Fără nici o dificultate<br><br>(0) | Cu dificultate<br><br>(1) | Cu mare dificultate<br><br>(2) | NU pot<br><br>(3) |
|---|---|---|---|---|
| **ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Vă îmbrăcaţi singură, inclusiv să vă încheiaţi la şireturi?<br><br>- Vă spălaţi pe cap? | | | | |
| **RIDICARE**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Vă ridicaţi de pe un scaun obişnuit?<br><br>- Vă aşezaţi sau să vă ridicaţi din pat? | | | | |
| **MÂNCAT**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- tăiaţi carne?<br><br>- Ridicaţi ceaşca sau paharul plin la gură?<br><br>- Deschideţi o cutie nouă de lapte? | | | | |
| **MERS**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Vă plimbaţi în aer liber pe teren plat?<br><br>- Urcaţi cinci trepte? | | | | |

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

| | |
|---|---|
| Baston | Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălţător cu mâner lung) |
| Cadru ajutător pentru mers | Ustensile special adaptate |
| Cârje | Scaun special adaptat |
| Scaun cu rotile | Altul (specificaţi) |

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

| | |
|---|---|
| Îmbrăcare | Mâncat |
| Ridicare | Mers |

**Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână**

| | Fără nici o dificultate (0) | Cu dificultate (1) | Cu mare dificultate (2) | NU pot (3) |
|---|---|---|---|---|
| **IGIENA PERSONALĂ**<br>Aţi putut să:<br>- vă spălaţi şi să vă ştergeţi pe corp?<br>- faceţi o baie în cadă? | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| - vă aşezaţi şi să ridicaţi capacul de pe WC? | | | | |
| **ÎNTINDERE**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- vă întindeţi şi să coborâţi un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului?<br><br>- vă aplecaţi să adunaţi haine de pe jos? | | | | |
| **APUCAREA UNOR OBIECTE**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- deschideţi portierele maşinii?<br><br>- deschideţi borcane deja desfăcute?<br><br>- deschideţi şi să închideţi robinetul? | | | | |
| **ACTIVITĂŢI**<br><br>Aţi putut să:<br><br>- Faceţi drumuri scurte, ca de exemplu să mergeţi la cumpărături, la poştă sau să cumpăraţi ziarul?<br><br>- Vă urcaţi şi să coborâţi din maşină?<br><br>- Faceţi diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul? | | | | |

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

| | |
|---|---|
| Colac de WC încălţat | Cadă de baie cu bară de sprijin |
| Dispozitiv/scaun special montat în cadă | Dispozitive cu mâner lung pentru apucat |
| Desfăcător de borcane | Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp |
| (pentru borcane deja desfăcute) | |
| | Altul |

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

| | |
|---|---|
| Igiena personală | Apucarea şi desfacerea unor obiecte |
| Întindere | Cumpărături şi treburi gospodăreşti |

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

Data .....  Semnătură pacient .....

| Evaluare | Valoarea iniţială | Data evaluării iniţiale | Valoarea actuală |
|---|---|---|---|
| HAQ-DI | | | |
| VAS Raynaud | | | |
| VAS ulceraţii | | | |

**Prescriptori**

Medici din specialitatea reumatologie.

# Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT**

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioadă după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt

încă operabili (rezistenţe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu şunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

## I. SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

**A. PENTRU COPII:**

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie).
- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în două prize;
- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kc/doză şi ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii.
- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.
- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

CONTRAINDICAŢII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficienţă hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipertensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**B. PENTRU ADULŢI:**

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:

- vârsta între 18 şi 70 de ani;
- pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;
- pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;
- pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament;
- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă);
- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de

valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;
- nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de

valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;
- Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

**MEDICI PRESCRIPTORI**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## II. AMBRISENTANUM

**Indicaţii terapeutice:**

1. **tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**
2. **HTAP idiopatică**
3. **HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv**

**Criterii de includere: pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.**

**Criterii de excludere:** hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

**Doze:**

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentan la aceşti pacienţi,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

**Prescriptori:** Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## III. MACITENTANUM

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - $DL_{CO}$);
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.

**Criterii de excludere:**

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Macitentanum
- Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

**Tratament:**

**Doze:** Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

**Durata:** Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de oprire a tratamentului.

**Monitorizarea tratamentului:**

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

**Oprirea tratamentului cu Macitentanum**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## IV. RIOCIGUAT

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - $DL_{CO}$);
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;
10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

**Criterii de excludere:**

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

**Tratament:**

**Doze şi monitorizarea tratamentului**

**1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat**

- Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

**2. Doza de întreţinere cu Riociguat**

- Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.

**Oprirea tratamentului cu Riociguat**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

# 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)<br>sau<br>300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 30 kg - 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)<br>sau<br>300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

La copiii cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, doza recomandată este:

| **Greutate corporală a pacientului** | **Doză inițială** | **Doze ulterioare** |
|---|---|---|
| 15 kg până la<br>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 inițiaza terapia.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării.

În cazul pacienților copii, cu 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 faceți 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<br>1 Rareori<br>2 De puține ori<br>3 De câteva ori<br>4 De multe ori<br>5 De foarte multe ori<br>6 Nu am putut să dorm din cauza astmului |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața? | 0 Nu am avut simptome<br>1 Simptome foarte slabe<br>2 Simptome slabe<br>3 Simptome moderate<br>4 Simptome destul de grave<br>5 Simptome grave<br>6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în **activitățile dvs**. din cauza astmului? | 0 Deloc limitat/ă<br>1 Foarte puțin limitat/ă<br>2 Puțin limitat/ă<br>3 Moderat limitat/ă<br>4 Foarte limitat/ă<br>5 Extrem de limitat/ă<br>6 Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului? | 0 Deloc<br>1 Foarte puțină<br>2 Puțină<br>3 Moderată<br>4 Destul de multă<br>5 Multă<br>6 Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept?** | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 Puțin timp<br>3 O perioadă moderată de timp<br>4 Mult timp<br>5 Cea mai mare parte din timp<br>6 Tot timpul |
| 6. În ultimele 7 zile, câte **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<br>1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

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

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

**Protocol terapeutic pentru tratamentul dermatitei atopice cu terapii biologice sau inhibitori de JAK (D11AH-L04AA)**

**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 de 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
- 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 îmbunătire, 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 îmbunătire, 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 îmbunătire, 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.

## 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 ≥ 25) de peste 6 luni

**și**

- DLQI ≥ 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 moderat-severa (SCORAD $\geq$ 25) de peste 6 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:
  - corticoterapie sistemica
  - 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

**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 - 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 ani, 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.

Ţinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI 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 siguranței 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 |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) | |
| Infecție TBC* | - testul cutanat tuberculinic sau<br>- IGRA |
| 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 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 țintei 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 (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 menținerii țintei terapeutice și a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice**

| | | Monitorizare |
|---|---|---|
| Severitatea bolii | -SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial | la fiecare 6 luni |
| | - DLQI/cDLQI (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<br>sau<br><br>- 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<br>Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog<br>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.

**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 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:<br><br>dietă \|_\| oral \|_\| insulină \|_\| | | | |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice<br><br>locale \|_\| - generale \|_\| | | | |
| Afecţiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenţii chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**
Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

**III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**
(în cazul 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 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<br>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 6-11 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-MORBIDITĂȚI:**
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 bronșic | | | |
| BPOC | | | |

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

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**
Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

**III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**
(în cazul 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** (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<br>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, 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 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 şi 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.
În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

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

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

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

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

# 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,**<br>plus<br>**Incontinenţă urinară** |
| Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin urgenţă | **Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**,<br>plus<br>**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**,<br>plus<br>**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**<br><br>**> 1/100, < 1/10** | **Neobişnuite**<br><br>**> 1/1000, < 1/100** | **Rare**<br><br>**> 1/10000, < 1/1000** |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinale | Constipaţie<br><br>Greaţă<br><br>Dispepsie<br><br>Durere abdominală | Reflux gastroesofagian<br><br>Uscăciunea gâtului | Obstrucţia colonului<br><br>Impastarea fecalelor |
| Infecţii şi infestări | | Infecţii de tract urinar<br><br>Cistite | |
| Sistem nervos | | Somnolenţă<br><br>Disgeuzie | |
| Tulburări oculare | Vedere înceţoşată | Uscăciune oculară | |
| Tulburări generale şi la locul de administrare | | Oboseală<br><br>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 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
- 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 trataţi cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienții trataţi 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**

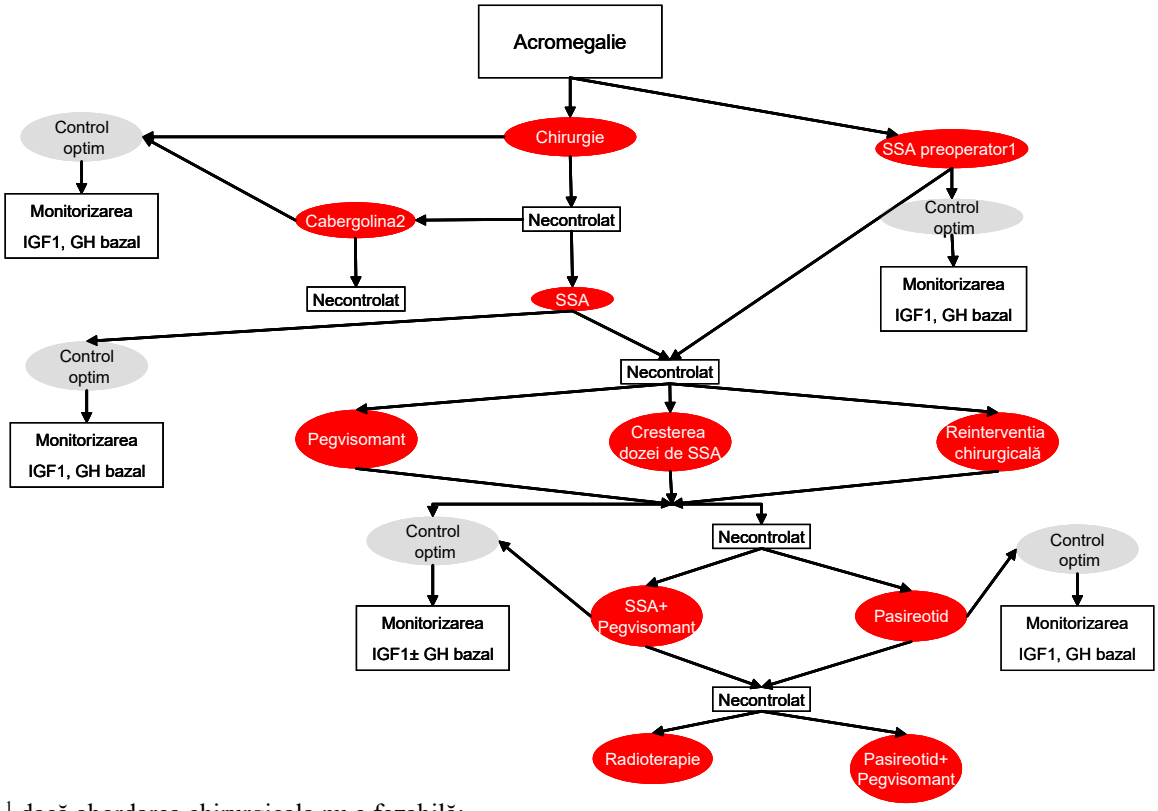
- Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice
- Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice 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 inițiale (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 cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
   - scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea 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. Pacienții **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 acidității gastrice, ce favorizează ionizarea și absorbția calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc 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 >55$mg^2/dl^2$
      - nefrolitiază
      - nefrocalcinoză
      - boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară <60 ml/min (calculata prin formula CKD EPI sau MDRD)

3. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)
   - dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului 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**<br>**Hormonul paratiroidian (ADNr)** | **A se ajusta al doilea**<br>**Formele de vitamina D activă** | **A se ajusta al treilea**<br>**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<br>** 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 EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

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

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

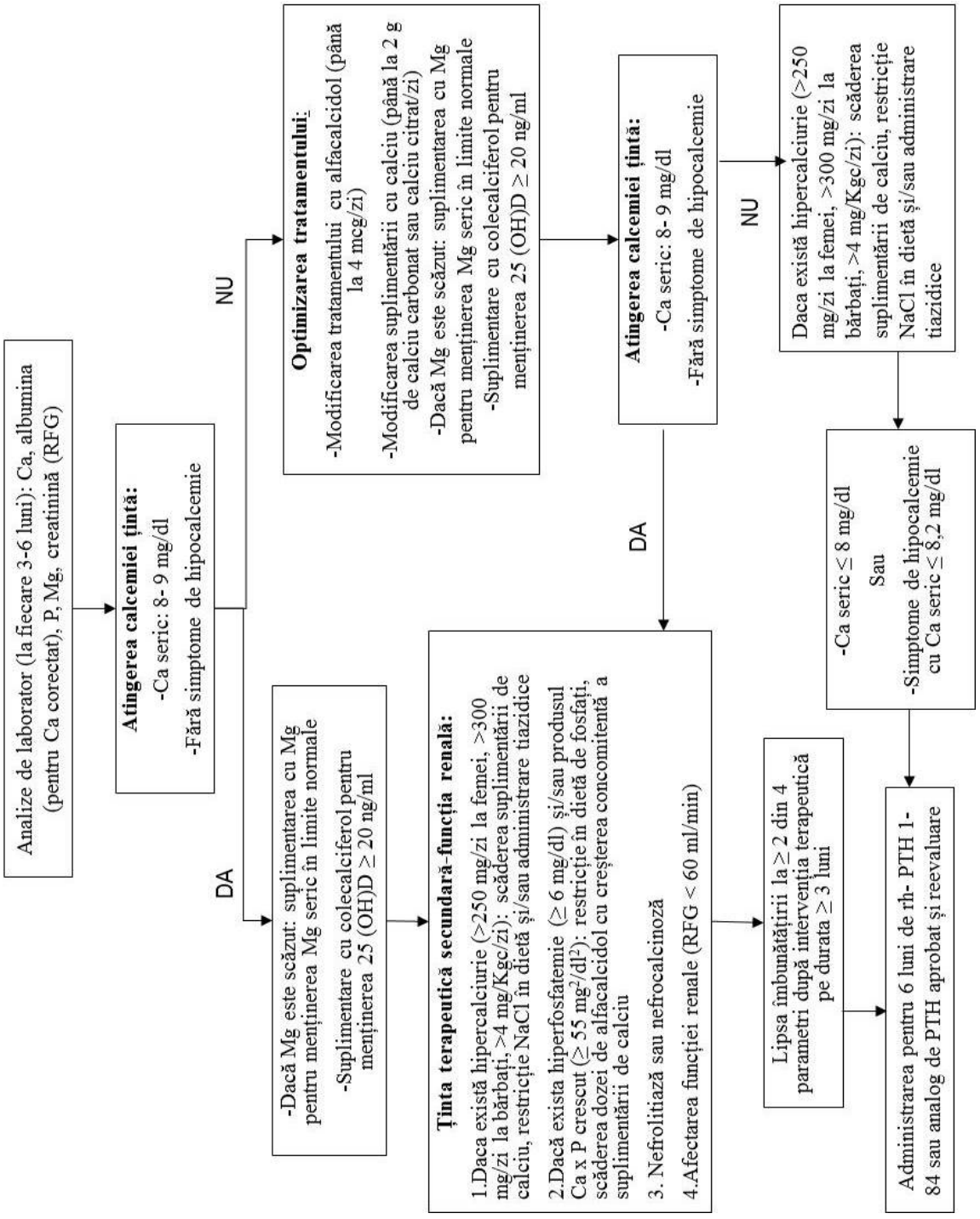
Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog și se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

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

”

## Protocol terapeutic corespunzător 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 diagnostichează prin teste specifice care evidenţiază 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 CREŞTERE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Această indicaţie se codifică 251.

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

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

Această indicaţie se codifică 865.

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

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

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

Această indicaţie se codifică 251.

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

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

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

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

Această indicaţie se codifică 261.

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

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

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

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

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

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

Diagnosticul şi tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

Primingul se va realiza:
la fete cu Oestrogel 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 statural 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 înălțimea 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, înălțime, greutate, TA, IMC
dozarea IGF-1
GH bazal și prin teste dinamice
profilul hormonal hipofizar
glicemia a jeun, HbA1C
profilul lipidic
hemoleucograma
RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală

DXA
+/- analiza compoziției corporale prin bioimpedanță sau DXA

Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:
dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 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<br>Prelungirea infuziei poate duce la iritaţie locală, flushing, greţuri, vărsături |
| Arginină - GHRH*) | - Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min<br>- GHRH | Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min<br>1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus | 0-30-60-90-120-150 | Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor<br>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<br>Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG şi diastolică cu 5 - 15 mmHg<br>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<br>- se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic<br>- la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidraţi | 60-90 | hipoglicemică<br>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<br>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<br>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<br>- GHRH | Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min<br>1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus | 0-30-60-90-120-150 | Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor<br>Greaţă, parestezii, afectarea gustului |
| Glucagon | 0,03 mg/kgc, maxim 1 mg<br>- 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<br>-se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic<br>- la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidraţi | 0-15-30-45-60-90 | Risc de convulsii, comă hipoglicemică<br>Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH<br>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<br>Vârstă osoasă – pentru pacienţii pediatrici<br>Funcţie tiroidiană – TSH, FT4<br>Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal – indicaţie de evaluare individualizată, în funcţie de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH şi cortizolului<br>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<br>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)<br>Evaluare risc cardio-vascular – colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol<br>Evaluare steatoza hepatică – GOT, GPT, ecografie abdominală<br>± Evaluare compoziţie corporală – DXA sau bioimpedanţă |

| | |
|---|---|
| Genetică medicală | Testare genetică<br>Sfat genetic |
| Evaluare nutriţională (pediatru/ endocrinolog/ diabetolog/ dietetician) | Jurnal de dietă<br>Evaluare compoziţie dietă<br>Evaluare consum de calorii<br>Controlul alimentelor disponibile |
| Neurologie şi psihiatrie pediatrică | Teste psihometrice adecvate vârstei<br>Fizioterapie – la nevoie |
| O.R.L. | Evaluare pentru tulburări respiraţie în somn, sforăit, vegetaţii adenoide<br>Recomandări posibile – amigdalectomie, adenoidectomie |
| Pneumologie | Obligatoriu – monitorizare pulsoximetrică în somn<br>Studiu polisomnografic |
| Ortopedie pediatrică | Radiografie coloană vertebrală – evaluare risc scolioză |

Vârsta de 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<br>(Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min) |
| 5 (eRFG < 15 mL/min) | Nu este recomandată |

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se 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 inițierea 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) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți
d) 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)
e) Sarcină și alăptare
f) 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

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.

### INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Pacienții adulti diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză in conditii particulare

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienti adulti cu aspergiloza invaziva sau mucormicoza dovedita micologic si care indeplinesc minim una din conditiile de mai jos:

- pacienti cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B si Voriconazol este contraindicat
- pacienti cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorita interactiunii cu alte medicmente pe care acesti pacienti la 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

### 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.

**EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ**

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinarile de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienţiicu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

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 culturi Gram și Giemsa pozitive. Este confirmat de apariția septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitreos.

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.

**MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂȚII:**
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;

**PRESCRIPTORI**

Tratamentul se initiaza de catre medicii oncologi, hematologi, medicii specialisti din centrele acreditate pentru activitatea de transplant şi nominalizate prin ordin al ministrului sănătăţii, alti 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 specialişti 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 absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 ( PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție≥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 şi 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 puțin 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) Eşec terapeutic:
   - ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

**7. Prescriptori**

Medicii din specialitatea gastroenterologie şi medici din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASAOPSNAJ.”

# DCI DOLUTEGRAVIRUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM**

**Indicaţie: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg**

**I. Definiţia afecţiunii**

Infecţia HIV/SIDA este o infecţie cu virusul imunodeficienţei umane, cronică, progresivă, care afectează şi elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluţia este spre deces prin boli infecţioase cu germeni oportunişti. Evoluţia bolii grefată de infecţiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Conform definiţiei CDC revizuite în 2003, infecţia HIV/SIDA recunoaşte:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual >/= 29% şi nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 şi 499/ml sau procentual între 14 şi 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecţia cronică progresivă într-o infecţie cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidităţi. În acest sens, în prezent se foloseşte o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral şi să prevină apariţia rezistenţei - asociere şi secvenţiere conform ghidurilor naţionale şi internaţionale. Dolutegravir aparţine unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în ţară. Conform recomandărilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opţiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienţi (1).

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

- pacienţi adulţi, adolescenţi **şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg**, infectaţi cu HIV-1, fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentaţi la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază şi fără rezistenţă documentată la această clasă.
- experimentaţi la terapia ARV cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

**Grupe speciale de pacienţi**

Copii şi adolescenţi 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienţi infectaţi cu HIV-1 cu vârsta între 12 şi 18 ani, expuşi tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus

la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulţii trataţi cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA şi EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcţie de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani **şi greutatea de peste 15 kg** (1).

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populaţională a dolutegravirum în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficienţă renală

Clearance-ul renal al substanţei active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienţii care fac dializă.

Insuficienţă hepatică

Dolutegravirum este metabolizat şi eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilităţii sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb şi de fază III pentru adulţi nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populaţională nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

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

**Formulare:** tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienţi infectaţi cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

- 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulţi şi adolescenţi > 40 kg fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază
    - La această categorie de pacienţi, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, neviparine, tipranavit/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)
- 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienţii cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază
- 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 şi 40 kg
- 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 şi 30 kg
- 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 şi 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustaţi (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustaţi nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r şi Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacţiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale şi nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viaţa, în condiţiile în care se menţine supresia virală ca urmare a eficienţei schemei şi a complianţei pacientului. În condiţiile apariţiei eşecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistenţă şi conform ghidurilor în vigoare.

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

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariţiei sindromului de reconstrucţie imună sau a reacţiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- creatinina serică şi enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP
- de verificat după 2 săptămâni de la iniţierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situaţii nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acţiona conform practicii locale şi RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici şi virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la iniţierea schemei de tratament care conţine şi dolutegravirum.

Obţinerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la iniţierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului naţional.

**Criterii de excludere din tratament:**

- pacienţii cu hipersensibilizare cunoscută la substanţa de bază sau la excipienţi;
- concomitenţa unei suferinţe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienţii cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

**VI. Reluare tratament (condiţii):**

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergie şi/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistenţă nu documentează mutaţii specifice care să crească FC (fold change).

**VII. Prescriptori:**

Medicii specialişti în boli infecţioase din centrele regionale HIV şi din spitalele de boli infecţioase din ţară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare.

**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.”

# 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 inițială de perfuzare este de 10 ml (copil) -15 ml (adult) /oră / site

-viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 -2 ml/oră/ site, la interval de trei până la patru săptămâni în funcție de toleranța pacientului. Viteza maximă de administrare, dacă este tolerată, este de 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.

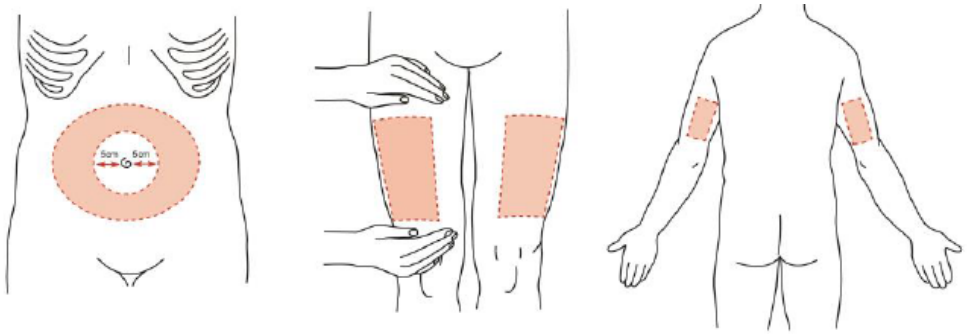


**Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată simplă** (Gammanorm, CutaQuig)

**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)

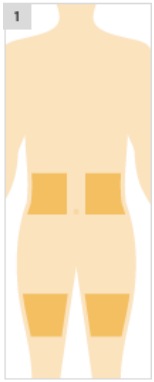



**Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată** (HyQvia)

**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<br>-Evaluați diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat<br>-Evaluați lungimea acului – dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic<br>-Evaluați locul de infuzie – poate fi prea apropiat de stratul muscular<br>-Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site<br>- Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful |

| | |
|---|---|
| | acului este uscat înainte de introducere<br>-Schimbați locul de infuzie<br>-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<br>-Evaluați locul de inserție- dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul<br>-Evaluați lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului<br>-Evaluați volumul de infuzie- reduceți volumul per site<br>-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<br>-Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic<br>-Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice |
| **Timp de infuzie prea lung** | -Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei<br>-Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri<br>-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)<br>Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție | Aplică gheață la locul afectat | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit<br>Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h |
| **Moderată**<br>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.<br>Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse. |
| **Severă**<br>Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează | **Oprește infuzia**<br>Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent<br>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**

Infecțiile cu virus respirator sincițial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de 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 sincițial determină frecvent infecţii nosocomiale virale în secțiile 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 infecții 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.

**DCI VACCIN MENINGOCOCIC: cod (J07AH08-09)**

**I. Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. Pacienții cu imunosupresie de diverse cauze şi afecțiuni cronice, cu vârste cu vârsta ≥ 6 luni și < 65 ani aflate într-una dintre următoarele situații:
   1.1. persoane cu infecţie HIV/SIDA;
   1.2. asplenie;
   1.3. siclemia;
   1.4. boli oncologice;
   1.5. terapie cu imunosupresoare;
   1.6. transplant;
   1.7. imunosupresie ;
   1.8. Persoane cu deficiențe persistente de componente ale complementului, pacienți care primesc recomandarea de tratament cu inhibitori de complement (anticorpi monoclonali umanizați) *ex: pacienții cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), Miastenia gravis generalizată (MGg) și Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO).*
   2. persoane cu vârsta de 65 de ani și peste.

**II. Administrare:**

- Administrare pe cale intramuscular profund, la nivelul mușchiului deltoid, la persoanele cu vârsta de peste 1 an sau la nivelul musculaturii antero-laterale a coapsei, la sugarii cu vârsta sub 1 an;
- Vaccinurile vor fi administrate cu precauție persoanelor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare care poate contraindica injectarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiul potenţial depășește în mod clar riscul de administrare.

**Schema de vaccinare:**

1. Vaccinul meningococic tetravalent A,C,W,Y (conjugat cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic) se poate administra după următoarele scheme:

**A. Nimenrix**

- sugari cu vârsta de la 6 luni, copii, adolescenți și adulți pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml. Necesitatea unei doze primare suplimentare poate fi considerată adecvată pentru persoanele cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.

Doza de rapel la copiii vaccinaţi începând cu vârsta de 6 luni se va administra în al doilea an de viaţă. Pentru copiii vaccinaţi începând cu vârsta de peste 1 an, adolescenţi şi adulţi, doza de rapel se va administra la 10 ani.

În situaţia persoanelor cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, doza de rapel poate fi administrată la fiecare 5 ani, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.

**B. MenQuadfi**

- Copii cu varsta de 12 luni si peste, adolescenți, adulti pentru vaccinarea primara: administrarea unei singure doze de 0,5 ml.

- O singură doză de MenQuadfi de 0,5 ml poate fi utilizată pentru rapelul la vaccinare a subiecților cărora li s-a administrat anterior un vaccin meningococic care conține aceleași serogrupuri. Doza de rapel se va administra la 7 ani de la prima vaccinare.

**C. Menveo**

- Copii începând cu vârsta de 2 ani si peste, adolescenti, adulti pentru vaccinarea primara: administrarea unei singure doze de 0,5 ml.
- Nu se recomanda utilizarea la persoanele cu varsta peste 65 de ani (nu exista 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 comerciala Bexsero) se poate administra după următoarele scheme:
   - sugari cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 luni, două doze a câte 0,5 ml la interval de cel puţin 2 luni între dozele vaccinării primare; o doză de rapel în al doilea an de viaţă, cu un interval de cel puţin 2 luni între dozele de vaccinare primară şi doza de rapel ;
   - copii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 23 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 12 luni şi 23 luni între dozele vaccinării primare şi doza de rapel ;
   - copii cu vârsta între 2 şi 10 ani, adolescenţi peste vârsta de 11 ani şi adulţi cu vârsta ≤50 de ani, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 1 lună interval; o doză de rapel ar trebui luată în considerare în cazul persoanelor cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale
   - Nu se recomanda utilizarea la persoanele cu varsta peste 50 de ani (nu exista date disponibile)
3. Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (recombinant, adsorbit-denumire comercială Trumenba) se poate administra după urmatoarele scheme începând cu vârsta de 10 ani:

- două doze administrate la interval de minim 6 luni între ele sau trei doze, dintre care primele două doze administrate la cel puțin 1 lună interval, urmate de o a treia doză după o perioadă de cel puțin 4 luni.
  La pacienții cu expunere 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.

**Contraindicații absolute :**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la excipienți, conţinute în oricare dintre preparatele vaccinale.

**Contraindicații temporare:**

- Bolile acute **febrile severe**

**False contraindicații:**

- reactii locale adverse de intensitate redusă sau medie ( tumefiere locală, eritem local, etc), subfebrilitate sau febră moderată dupa o primă doză de vaccin, sincopa 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 contactilor unei gravide sau al unui pacient cu imunodeficienţă
- pacienţii infectaţi HIV în absenţa unor simptome clinic manifeste

**Precauţii:**

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului doza administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2°C - 8°C.

**III. Medici prescriptori:**

- medici prescriptori : medici de toate specialitățile aflați în contract cu Casele de Asigurări de Sănătate;

- medici vaccinatori : (1) medici de familie, epidemiologi, boli infectioase, pediatrie, (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toți medicii vaccinatori trebuie sa fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu Direcția de Sănătate Publică județeană/a municipiului București, să dețină cont în RENV şi au obligația înregistrării administrării vaccinului și raportării RAPI.”

**DCI VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR: cod (J07AJ52)**

**I. Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate**

1. Gravide;
2. Rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară, pentru adulți, în raport cu antecedentele vaccinale;
3. Persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoetice;
4. Contacții fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant;

**II. Administrare :**

**Vaccinul (adsorbit) diftero-tetano-pertussis acelular – dTpa (denumire comerciala Adacel)** se administrează o doză (0,5 ml) prin injectare intramusculară (IM) de preferință în mușchiul deltoid la:

1. gravide, recomandat în intervalul dintre săptămâna 27-36 la fiecare sarcină;

2. adulți, rapel o dată la 10 ani, în raport cu antecedentele vaccinale. Se va administra rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară sau se reia schema de vaccinare în situația în care nu există antecedente vaccinale sau nu sunt cunoscute

3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopetice, cu vârsta > 14 ani *; vaccinarea se poate realiza cu cel puțin 3 săptămâni înainte de transplant și la 3-6 luni după acesta

4. contacții fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant, cu vârsta > 14 ani*.

Nota: La persoane tratatate cu anticoagulante, cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat prin injectare subcutanată profundă, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.

* Persoanele care primesc transplant de celule stem se consideră nevaccinate.
Copiii au acces prin Programul Național de Imunizare și aceste recomandări sunt destinate adulților.

**Contraindicații absolute:**
Antecedente de reacţii anafilactice la un vaccin care conține dTpa sau componente ale acestuia.

**Contraindicații temporare:**

- *Afecţiuni febrile>40 $^0$ C*
  Vaccinarea trebuie precedată de anamneză (în special referitor la istoricul vaccinării şi la apariţia unor evenimente adverse) şi de un examen clinic. Prezenţa unei infecţii minore şi/sau a subfebrilităţii nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării.
- *Tratament imunosupresor* - Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de tratament imunosupresor concomitent. Se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul unui astfel de tratament concomitent.
- *Vaccinarea persoanelor cu imunodeficienţă cronică*, cum sunt persoanele infectate cu HIV, este recomandată chiar dacă răspunsul imun poate fi limitat.
- Vaccinul împotriva pertussis nu trebuie administrat persoanelor cu boli neurologice necontrolate terapeutic, cu epilepsie necontrolată terapeutic sau encefalopatie progresivă, până la stabilirea unui tratament şi stabilizarea afecţiunii.

**Precauţii :**
Vaccinul nu se administrează pe cale intravasculară, intradermică sau în zona fesieră.

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului se recomandă ferm păstrarea lanțului de frig. Doza administrată va fi transportată şi păstrată la 2 – 8°C.

**III. Medici prescriptori și vaccinatori:**
- Medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- Medici vaccinatori:

(1) medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;

(2) medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori au contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, dețin cont în RENV, înregistrează administrarea vaccinului, raportează RAPI.

**DCI VACCIN PNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC : cod (J07AL02)**

1. **Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. copiii cu vârsta < 19 ani, născuți înainte de 01.10.2017*
2. persoane cu vârsta ≥ 19 ani și < 65 de ani, aflate într-una dintre următoarele situații:

2.1 infecţie HIV/SIDA;
2.2 asplenie;
2.3 siclemia;
2.4 boli respiratorii cronice;
2.5 boli renale cronice;
2.6 implant cohlear;
2.7 terapie imunosupresoare;
2.8 transplant;
2.9 imunosupresia congenitală;
2.10 drenaj ventricular extern;
2.11 diabet zaharat;
2.12 boli cardiovasculare;
2.13 hepatopatii cronice;
2.14 leucemii, limfoame, mielom multiplu.
3. persoane cu vârsta ≥de 65 de ani și peste;

4. personal de specialitate medico – sanitar și auxiliar.

* copiii născuți după 01.10.2017 sunt vaccinați antipneumococic cu produse achiziționate de Ministerul Sănătății în cadrul Programului Național de Vaccinare (PNV). Copiii restanțieri născuți după această dată vor fi recuperați cu produse achiziționate de Ministerul Sănătății în cadrul PNV.

2. **Administrare**

Pentru copiii și adolescenții cu vârsta sub 19 ani, născuți înainte de 01.10.2017, cu risc crescut de a dezvolta o infecție cu *Streptococcus pneumoniae* ca urmare a unei boli de bază, se va face o vaccinare secvențială, respectiv administrarea primei secvențe cu unul dintre de vaccinurile pneumococice conjugate cu 13 sau 15 valențe.

Pentru adulții cu risc crescut de a dezvolta o infecție cu *Streptococcus pneumoniae* ca urmare a unei boli de bază, se va face o vaccinare secvențială, respectiv administrarea primei secvențe cu unul dintre de vaccinurile pneumococice conjugate cu 13, 15 sau 20 valențe.

Schema secvențială constă în:

1. administrarea a unei singure doze de vaccin pneumococic conjugat cu 20 de valențe (PCV 20) sau
2. 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.

∗ în prezent PPSV 23 nu este compensat.

Pentru copii, adolescenți şi adulţi zonele de elecţie unde se va administra vaccinul prin injectare intramusculara 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.

**Contraindicații absolute:**

Pacienții cu istoric cunoscut de anafilaxie la oricare component al vaccinului pneumococcic polizaharidic conjugat.

**Contraindicații relative** (precauții de administrare):
Afecțiunile acute ușoare (răceala, etc) nu vor contraindica vaccinarea;

**Particularitățile vaccinului penumococic conjugat cu 13 valențe (denumire comerciala Prevenar 13):**

a) Copii şi adolescenţi cu vârsta ≤17 ani născuți 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

**Particularitățile vaccinului penumococic conjugat cu 15 valențe (denumire comercială Vaxneuvance):**

a) Copii şi adolescenţi cu vârsta <18 ani născuți 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 și 49 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.

**Particularitățile vaccinului penumococic conjugat cu 20 valențe (denumire comercială Apexxnar):**

Persoane cu vârsta de 18 ani și peste - se administrează o singură doză de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o doză ulterioară de Apexxnar nu a fost stabilită. Nu există date disponibile pentru Apexxnar privind vaccinarea secvențială cu alte vaccinuri pneumococice sau o doză de rapel.

3. **Medici prescriptori:**

**Medici prescriptori și vaccinatori:**

- **medici prescriptori**: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- **medici vaccinatori**:

(1) medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;

(2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toți medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, să dețină cont în RENV şi au obligația înregistrării administrării vaccinului și raportarii RAPI.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 348 cod ”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 348 cod (**J07BB02-03**): DCI VACCIN GRIPAL**

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații*, cu sau fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

1. Copiii cu vârsta ≥ 6 luni și < 19 ani
2. Gravidele
3. Persoane cu vârsta ≥ 45 ani și < 65 de ani, fără boli cronice;
4. persoane cu vârsta peste 65 de ani
5. Personal medico-sanitar si auxiliar
6. Persoane cu vârsta ≥ 19 ani și < 65 de ani și care au cel puțin una dintre următoarele boli cronice:
   a) Obezitate
   b) Boli cardio-vasculare cronice
   c) Boli respiratorii cronice
   d) Boli metabolice
   e) Boli renale cronice
   f) Hepatopatie cronică
   g) Patologie neurologică cronică
   h) Malformatii congenitale
   i) Neoplazii
   j) Terapie imunosupresoare, transplant, imunosupresia congenitală
   k) Boli autoimune
   l) Asplenia
   m) Infecție HIV/SIDA.

*Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătății nr. 1320/2023 pentru aprobarea segmentelor populaționale care beneficiază de prescrierea, eliberarea și decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunității active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile, publicat în Monitorul Oficial Nr. 832 din 15 septembrie 2023.

II. Administrare

Se administrează anual, **înainte de debutul sezonului gripal dar și în timpul acestuia**, începând cu luna septembrie

**Contraindicații absolute la vaccinurile gripale:**

Reacție alergică severă la un vaccin gripal administrat anterior sau la una din componenetele vaccinurilor

**False contraindicații la vaccinurile gripale**:

- ✓ istoric familial al oricăror reacții adverse după imunizare
- ✓ antecedente de boală
- ✓ contactul cu o boală infecțioasă
- ✓ naștere prematură
- ✓ astm, eczemă sau febra fânului
- ✓ boală ușoară autolimitată, fără febră, de ex. rinoree
- ✓ tratament cu antibiotice, steroizi topici și inhalatori
- ✓ sarcină la unul din membri familiei

- ✓ alăptare
- ✓ antecedente de icter
- ✓ sugar sau copil subponderal
- ✓ antecedente personale sau familiale apropiate (părinte, frate) de convulsii febrile sau epilepsie
- ✓ intervenție chirurgicală recentă sau programată
- ✓ anestezie generală iminentă
- ✓ istoric de imunizare necunoscut sau insuficient documentat
- ✓ deficit de G6PD
- ✓ intoleranțe alimentare
- ✓ tratament cu interferoni și alți imunomodulatori neimunosupresivi

**Particularitățile vaccinurilor vii atenuate (denumire comercială- Fluenz Tetra):** Se vor administra la copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 24 de luni și mai puțin de18 ani.

Schema de administrare:

1. o doză, anual, cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară).
2. la copiii care se află la prima administrare din viață, 2 doze cu administrare intranazală 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară) la un interval de minim o lună.

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi (de exemplu gelatină) sau la gentamicină.

Reacție alergică severă (de exemplu anafilaxie), la ouă sau la proteinele din ou (de exemplu, ovalbumină).

Copii şi adolescenţi cu imunodeficienţă clinică datorată unor afecţiuni sau terapiei imunosupresive, cum sunt: leucemii acute şi cronice; limfom; infecţie simptomatică cu HIV; deficienţe ale imunităţii celulare şi doze mari de corticosteroizi.

Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează tratament cu salicilaţi, datorită asocierii sindromului Reye cu administrarea de salicilaţi în cursul infecţiei cu tulpini de virus gripal de tip „sălbatic".

**Contraindicații temporare:**

Nu se administrează pe perioada sarcinii

Nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu astm bronşic sever şi wheezing activ

Boli acute febrile

**Precauții**

Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie să evite, pe cât posibil, contactul apropiat cu persoane care sunt sever imunocompromise (de exemplu, persoane cărora li se face un transplant de măduvă osoasă şi care necesită izolare) timp de 1 – 2 săptămâni după vaccinare.

**False contraindicații:**

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.

**Particularitățile vaccinurilor inactivate cu doză standard (denumiri comerciale: Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra)**

Se vor administra la adulți, inclusiv gravide, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste

Schema de administrare:

1.Copii cu vârsta de 6 luni si peste, adolescenţi și adulți: 0,5 ml, i.m sau s.c.

2.La copii cu vârsta mai mică de 9 ani care **nu** au mai fost vaccinaţi anterior cu un vaccin gripal sezonier: o a doua doză de 0,5 ml va fi administrată la un interval de timp de cel puţin 4 săptămâni.

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ou (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă şi octoxinol-9.

**Contraindicații temporare:** Imunizarea trebuie amânată la pacienţii cu afecţiuni febrile sau infecţii acute

**Precauții:**

Pacienții care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei

La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin și compresia ulterioară la locul administrării fără fricțiune.

**Particularitățile vaccinurilor inactivate cu doză crescută (denumire comercială- Efluelda)**

Se administrează cu prioritate la persoanele care îndeplinesc cumulativ urmatoarele criterii:

1. vârsta peste 65 de ani,

2. cel putin 2 boli cronice distincte care fac parte din cele mentionate la criterii de eligibilitate.

La această categorie se pot administra vaccinurile inactivate cu doză standard în caz de indisponibilitate pentru vaccinurile inactivate cu doză crescută.

Acest vaccin **nu** trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Schema de administrare:

Se administrează 0,7 ml, i.m sau s.c.

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) și formaldehidă.

**Contraindicații temporare:**

Vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boală febrilă acută până la remiterea febrei.

**Precauții:**

Pacienții care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei.

La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin si compresia ulterioară la locul administrării fără fricțiune.

III. **Medici prescriptori și vaccinatori**

**Medici prescriptori**: medici de toate specialitățile aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

**Medici vaccinatori**:

(1) medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie,

(2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toti medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, să dețină cont în RENV și au obligația înregistrării administrării**): DCI VACCIN GRIPAL**

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații*, cu sau fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

7. Copiii cu vârsta ≥ 6 luni și < 19 ani
8. Gravidele
9. Persoane cu vârsta ≥ 45 ani și < 65 de ani, fără boli cronice;
10. persoane cu vârsta peste 65 de ani
11. Personal medico-sanitar si auxiliar
12. Persoane cu vârsta ≥ 19 ani și < 65 de ani și care au cel puțin una dintre următoarele boli cronice:
    n) Obezitate
    o) Boli cardio-vasculare cronice
    p) Boli respiratorii cronice
    q) Boli metabolice
    r) Boli renale cronice
    s) Hepatopatie cronică
    t) Patologie neurologică cronică
    u) Malformatii congenitale
    v) Neoplazii
    w) Terapie imunosupresoare, transplant, imunosupresia congenitală
    x) Boli autoimune
    y) Asplenia
    z) Infecție HIV/SIDA.

*Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătății nr. 1320/2023 pentru aprobarea segmentelor populaționale care beneficiază de prescrierea, eliberarea și decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunității active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile, publicat în Monitorul Oficial Nr. 832 din 15 septembrie 2023.

II. Administrare

Se administrează anual, **înainte de debutul sezonului gripal dar și în timpul acestuia**, începând cu luna septembrie

**Contraindicații absolute la vaccinurile gripale:**

Reacție alergică severă la un vaccin gripal administrat anterior sau la una din componenetele vaccinurilor

**False contraindicații la vaccinurile gripale**:

- ✓ istoric familial al oricăror reacții adverse după imunizare
- ✓ antecedente de boală
- ✓ contactul cu o boală infecțioasă
- ✓ naștere prematură
- ✓ astm, eczemă sau febra fânului
- ✓ boală ușoară autolimitată, fără febră, de ex. rinoree
- ✓ tratament cu antibiotice, steroizi topici și inhalatori
- ✓ sarcină la unul din membri familiei
- ✓ alăptare
- ✓ antecedente de icter
- ✓ sugar sau copil subponderal
- ✓ antecedente personale sau familiale apropiate (părinte, frate) de convulsii febrile sau epilepsie
- ✓ intervenție chirurgicală recentă sau programată
- ✓ anestezie generală iminentă
- ✓ istoric de imunizare necunoscut sau insuficient documentat
- ✓ deficit de G6PD
- ✓ intoleranțe alimentare
- ✓ tratament cu interferoni și alți imunomodulatori neimunosupresivi

**Particularitățile vaccinurilor vii atenuate (denumire comercială- Fluenz Tetra):**

Se vor administra la copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 24 de luni și mai puțin de18 ani.

Schema de administrare:

3. o doză, anual, cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară).
4. la copiii care se află la prima administrare din viață, 2 doze cu administrare intranazală 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară) la un interval de minim o lună.

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi (de exemplu gelatină) sau la gentamicină.

Reacție alergică severă (de exemplu anafilaxie), la ouă sau la proteinele din ou (de exemplu, ovalbumină).

Copii şi adolescenţi cu imunodeficienţă clinică datorată unor afecţiuni sau terapiei imunosupresive, cum sunt: leucemii acute şi cronice; limfom; infecţie simptomatică cu HIV; deficienţe ale imunităţii celulare şi doze mari de corticosteroizi.

Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează tratament cu salicilaţi, datorită asocierii sindromului Reye cu administrarea de salicilaţi în cursul infecţiei cu tulpini de virus gripal de tip „sălbatic”.

**Contraindicații temporare:**

Nu se administrează pe perioada sarcinii

Nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu astm bronşic sever şi wheezing activ

Boli acute febrile

**Precauții**

Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie să evite, pe cât posibil, contactul apropiat cu persoane care sunt sever imunocompromise (de exemplu, persoane cărora li se face un transplant de măduvă osoasă şi care necesită izolare) timp de 1 – 2 săptămâni după vaccinare.

**False contraindicații:**

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.

**Particularitățile vaccinurilor inactivate cu doză standard (denumiri comerciale: Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra)**

Se vor administra la adulți, inclusiv gravide, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste

Schema de administrare:

1.Copii cu vârsta de 6 luni si peste, adolescenţi şi adulţi: 0,5 ml, i.m sau s.c.

2.La copii cu vârsta mai mică de 9 ani care **nu** au mai fost vaccinaţi anterior cu un vaccin gripal sezonier: o a doua doză de 0,5 ml va fi administrată la un interval de timp de cel puţin 4 săptămâni.

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ou (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă şi octoxinol-9.

**Contraindicații temporare:** Imunizarea trebuie amânată la pacienţii cu afecţiuni febrile sau infecţii acute

**Precauții:**

Pacienții care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei

La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin și compresia ulterioară la locul administrării fără fricțiune.

**Particularitățile vaccinurilor inactivate cu doză crescută (denumire comercială- Efluelda)**

Se administrează cu prioritate la persoanele care îndeplinesc cumulativ urmatoarele criterii:

1. vârsta peste 65 de ani,

2. cel putin 2 boli cronice distincte care fac parte din cele mentionate la criterii de eligibilitate.

La această categorie se pot administra vaccinurile inactivate cu doză standard în caz de indisponibilitate pentru vaccinurile inactivate cu doză crescută.

Acest vaccin **nu** trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Schema de administrare:

Se administrează 0,7 ml, i.m sau s.c.

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) și formaldehidă.

**Contraindicații temporare:**

Vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boală febrilă acută până la remiterea febrei.

**Precauții:**

Pacienții care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei.

La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin si compresia ulterioară la locul administrării fără fricțiune.

III. **Medici prescriptori și vaccinatori**

**Medici prescriptori**: medici de toate specialitățile aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

**Medici vaccinatori**:

(1) medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie,

(2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toti medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, să dețină cont în RENV şi au obligația înregistrării administrării

**DCI VACCIN HEPATITIC B : cod (J07BC01)**

## I. Criterii de eligibilitate pentru prescripție medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. persoane dializate nevaccinate înainte de 1995 sau pacienți dializați cronic care necesită doze booster (rapel) documentate serologic;

2. persoane cu infecţie HIV/SIDA;

3. persoane cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană;

4. persoane care beneficiază de terapie imunosupresoare;

5. contacții direcți ai cazurilor confirmate cu hepatită B.

6. persoane cu hepatopatii cronice (hepatită C, ciroză, ficat non alcoolic, hepatita autoimună, nivel persistent al ALT /AST de 2 ori mai mare decât normalul);

7. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar sanitar nevaccinat sau cu nivel al Ac antiHBs mai mic de 10 UI, după 3 doze de vaccin hepatititc B;

9. persoane cu asplenie;

10. 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;

11. persoane cu boli ereditare predispozante pentru ciroza hepatică: boala Wilson, deficit de alpha-1 antitripsină, hemocromatoza.

## II. Administrare:

Se utilizează vaccinul recombinant împotriva hepatitei B care conține antigenul major de suprafață al virusului, obținut prin tehnologia ADN recombinant pentru persoanele prevazute 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.

**Particularitătile vaccinului hepatitic B concentrația 10µg/0,5 ml (denumire comercială Engerix B 10µg/0,5 ml , Euvax B pediatric 10µg/0,5 ml)**

Se administrează subgrupelor populaționale prevazute la pct. I, cu vârsta < 16 ani.

I. Schema de imunizare primară

a) 1 doza (0,5 ml) la 0, 1 și 6 luni necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecție, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs. A două doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doza se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze.

b) 1 doza (0,5 ml) la 0, 1 si 2 luni conferă protecție mai rapidă (schema de imunizare primară accelerata). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscută sau prezumtivă la VHB.

II. Rapel

a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 si 6 luni;
b) Pentru pacienții cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;
c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacientii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

**Particularitățile vaccinului hepatitic B concentrația 20µg/1 ml (denumire comercială Engerix B 20µg/1 ml , Euvax B adult20µg/1 ml)**

Se administrează subgrupelor populaționale prevazute la pct. I, cu vârsta ≥16 ani.

I. Schema de imunizare primară

a) 1 doza (1 ml) la 0, 1 și 6 luni (necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecție, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs). A două doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doza se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;

b) 1 doza (1 ml) la 0, 1 si 2 luni conferă protecție mai rapidă (schema de imunizare primară accelerata). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscută sau prezumtivă la VHB;

c) la pacienții hemodializați cronic – câte 2 doze (2 ml) la 0, 1, 2 si 6 luni. Schema de imunizare poate fi ajustată, în vederea menţinerii unui titru de anticorpi anti HBs, peste nivelul protector acceptat de 10 UI/L.

II. Rapel

d) 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 si 6 luni;
e) Pentru pacienții cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;
f) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacientii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

## III. Contraindicații și precauții

**Contraindicații absolute:**

Hipersensibilitate cunoscută la componentele vaccinului împotriva hepatitei B (cum ar fi drojdia sau proteinele din ouă).

Reacție severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B.

**False contraindicații:**

Alergii minore sau condiții medicale comune, care nu au legătură cu componentele vaccinului, nu constituie contraindicații.

Alergii la antibiotice sau alte medicamente.

În general, vaccinul împotriva hepatitei B este considerat sigur pentru majoritatea persoanelor.

**Contraindicații temporare**

Boală acută cu febră moderată sau severă. Se poate amâna vaccinarea până când persoana este recuperată complet.

În cazul unei reacții alergice minore la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, vaccinarea poate fi amânată până se efectuează o evaluare medicală adecvată.

**Precauții:**

Dacă persoana a avut o reacție severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, se poate efectua o evaluare medicală detaliată pentru a decide dacă beneficiile vaccinării depășesc riscurile potențiale.

Persoanele cu sistem imunitar slăbit sau care primesc tratamente imunosupresoare ar trebui să fie conștiente că răspunsul la vaccin poate fi mai scăzut. Cu toate acestea, vaccinarea poate fi încă benefică în astfel de cazuri, deoarece poate oferi o anumită protecție împotriva hepatitei B.

Se justifica evaluarea titrului de AcHBs la o luna dupa completarea schemei de vaccinare 0,1,6 luni.

**IV. Medici prescriptori și vaccinatori:**

- medici prescriptori : medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori : (1) medici de familie, epidemiologi, boli infectioase, pediatrie; (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toți medicii vaccinatori trebuie sa fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, să dețină cont în RENV şi au obligația înregistrării administrării vaccinului și raportarii RAPI.”

**DCI VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR): cod (J07BD52)**

## I. Criterii de eligibilitate pentru prescripție medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

1. persoane cu transplant medular;

2. contacții fără titru detectabil de anticorpi (IgG) ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.

## II. Administrare:

**Mod de administrare:**

Persoanele post transplant 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 au 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 aceeași ședință vaccinală cu unul sau mai multe vaccinuri inactivate (gripal, DTaP, IPV, Haemophilus influenzae tip B, vaccin împotriva hepatitei B, vaccin pneumococic, COVID-19), în locuri de administrare diferite.

Vaccinul ROR poate fi administrat concomitent sau cu o lună înainte sau cu o luna după administrarea altor vaccinuri cu virusuri vii (vaccin varicelic, zosterian, rotaviral, împotriva febrei galbene).

**Particularitățile vaccinului ROR cu virusuri vii atenuate (denumire comercială M-M-Rvaxpro si Priorix)**

Se administreaza subgrupelor populaționale prevăzute la pct. I cu vârsta de 12 luni și peste, 1 doză la o dată aleasă. Pentru persoanele care nu au prezentat răspuns imunologic la prima doza, se poate administra o a doua doză la cel putin 4 saptamani după prima doza.

**Contraindicații absolute la vaccinul ROR:**

- reacții anafilactice în antecedente la același vaccin sau la componente ale vaccinului, antecedente de hipersensibilitate la orice vaccinuri rujeolice, urliene sau rubeolice sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv neomicină

- Imunodeficienţă primara sau secundara.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 adulti nr limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm3

**False contraindicații la vaccinul ROR- vaccinarea poate fi efectuată în aceste cazuri**

- persoanele cărora li se administrează corticosteroizi topic, inhalator sau parenteral în doze mici (de exemplu, pentru terapia crizei astmului sau terapia de 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 administreaza cu precautie, doar daca beneficiile depasesc riscurile
- IACRS, afecțiuni acute nonfebrile
- atopia (rinita, conjuctivita, astmul bronșic, dermatita atopică)
- intervenții chirurgicale sau stomatologice
- investigații de rutină pentru alte afecțiuni
- diareea cu afebrilitate
- alergia la ou
- bolile neurologice
- Infecție HIV asimptomatică sau ușor simptomatică
- Test cutanat la tuberculină pozitiv
- Testare simultană cu tuberculină
- Alăptarea
- Antecendente personale sau herodo-colaterale de convulsii sau leziuni cerebrale. Se administreaza cu precautie , doar daca beneficiile depasesc riscurile
- Sarcina la contacții persoanei vaccinate (contact apropiat al persoanei vaccinate cu o persoană cu imunosupresie).

**Contraindicații temporare la vaccinul ROR:**

- Sarcina. În plus, sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare;
- Tuberculoză activă netratată. Persoanele care se află în tratament pot fi vaccinate;
- Discrazii sanguine, leucemii, limfoame de orice tip sau alte neoplasme maligne care afectează sistemele hematopoietic şi limfatic;
- Afecțiuni febrile (boli **cu febră >38,5°C**);
- Imediat post transplant medular. Pacientul poate fi vaccinat ROR la 24 luni post-transplant medular, dacă subiectul devine immunocompetent;

- Vaccinurile viu atenuate nu se administrează la pacienții cu transplant medular care prezintă sindrom cronic de grefă contra gazdei (SGCG) activ;

- Imunodeficiența tranzitorie (limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm3);

- Terapie imunosupresivă curentă (inclusiv doze mari de corticosteroizi- peste 20 mg/kg corp prednison.

**Precauții:**

- **În cazul donatorului** de celulele stem sau transplant organe solide, vaccinarea va fi efectuată cu **cel puțin 4 săptămâni anterior** donării

- **În cazul primitorului de transplant** , atunci când este necesar tratament imunosupresor anterior, vaccinul va fi administrat cu **≥4 săptămâni anterior curei imunosupresoare**

- Administrarea de produse din sânge care conţin anticorpi anti-rujeolici, anti-urlieni sau anti-rubeolici, inclusiv preparate cu imunoglobulină, trebuie evitată timp de 1 lună după administrarea unei doze de M-M-RvaxPro, cu excepţia cazului când este considerată esenţială.

**III. Medici prescriptori și vaccinatori:**

Medici prescriptori**:** medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

Medici vaccinatori**:**

(1) medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie,

(2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toți medicii vaccinatori trebuie sa fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, să dețină cont în RENV și au obligația înregistrării administrării vaccinului și raportării RAPI.”

**DCI VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT: cod (J07BK01)**

**I. Criterii de eligibilitate pentru prescripție medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

Contacții fără titru detectabil de anticorpi (IgG) ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.

**II. Administrare:**

- Administrarea pe cale subcutană sau intramusculară în mușchiul 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 saptamâni, în funcţie de preparatul vaccinal şi recomandările producătorului, dar nu mai puţin de 4 săptămâni între cele două doze.
  Particularitățile vaccinului varicelic viu atenuat :
  1. Varilrix
- Se administrează două doze. A doua doză trebuie administrată, în general, la interval de minimum 6 săptămâni după prima doză;
- Este permisa interschimbarea în situațiile de indisponibilitate în piață a unuia dintre medicamente, după cum urmează:
  a. La persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conține virus varicelic poate fi administrată o singură doză de Varilrix;
  b. Se poate administra o singură doză de Varilrix, urmată de administrarea unei singure doze dintr-un alt vaccin care conține virus varicelic.
  2. Varivax
- la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 12 ani, trebuie să existe un interval de cel puţin o lună între administrarea primei şi celei de-a doua doze;
- persoanelor cu vârsta de 13 ani şi peste trebuie să li se administreze două doze, la interval de 4-8 săptămâni;
- nu există date cu privire la eficacitatea protecției sau răspunsurile imune faţă de VARIVAX la persoane seronegative cu vârsta peste 65 de ani;
- necesitatea administrării unor doze de rapel nu a fost încă stabilită.

**Contraindicații:**

- reacţie alergica severă după administrarea unei doze de vaccin varicelic în antecedente sau la o substanță componente din vaccin;
- imunodeficienţă severă cunoscută (ex: chimioterapie, imunodeficienţă congenitală sau dobândită de diverse cauze, terapie cu produse care induc imunosupresie pe termen lung, pacienți cu infecție HIV şi CD4< 200);
- sarcina 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 $38^0$C) după o primă doză de vaccin;
- dermatită de contact sau alte boli dermatologice cronice cunoscute şi la care medicul specialist opiniază 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;
care nu fac parte din componenţa vaccinului;
- pacienţii infectaţi HIV, cu un nivel al CD4 ≥200, în absenţa unor simptome clinic manifeste

**Precauții:**
- femeile aflate în perioada vârstei fertile pot efectua vaccinarea în afara stării de graviditate, repectiv anterior sarcinii sau imediat postpartum dacă prezintă absenţa imunităţii faţă de infecţia cu virusul varicelic, inclusiv dacă alăptează. Femeile trebuie să evite o sarcină/ o nouă sarcină timp de 1 lună după fiecare doză de vaccin împotriva varicelei;
- evitarea pe cât posibil a contactul imediat după vaccinare cu următoarele persoane: care prezintă imunosupresie severă; femei în perioada graviditătii care nu au avut varicelă în antecedente sau nu au fost vaccinate; nou-născuţi ale căror mame nu au avut varicelă sau nu au fost vaccinate;
- administrare recentă (sub 12 luni) de imunoglobuline - intervalul minim depinde de produs;
- boli acute în evoluţie cu simptome importante în prezenţa sau absenţa febrei;
- boli cronice în perioada de decompensare;

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului doza administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2°C - 8°C

**III**. **Medici prescriptori și vaccinatori:**
- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu Casele de Asigurări de Sănătate
- medici vaccinatori: (1)medici de familie, epidemiologi, boli infectioase, pediatrie, (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toți medicii vaccinatori trebuie sa fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu Direcția de Sănătate Publică județeană/a municipiului București, sa dețină cont în RENV şi au obligația înregistrării administrării vaccinului și raportării RAPI. ”

**DCI VACCIN PAPILOMAVIRUS: cod (J07BM03)**

I. **Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații*, cu sau fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate**

1. persoane (de ambele sexe) cu vârsta ≥11 ani și <19 ani;
2. femei cu vârsta ≥ 19 ani și ≤ 45 ani.

*Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătății nr. 3120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaționale care beneficiază de prescrierea, eliberarea și decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunității active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile, publicat în Monitorul Oficial Nr. 832 din 15 septembrie 2023.

**II. Administrare:**

**1. Mod 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 același tip de vaccin cu care s-a inițiat schema.

**2. Schema de vaccinare cu vaccin papilomavirus uman 9-valent (denumire comercială Gardasil 9):**

Se recomandă ca prima administrare a vaccinului să se realizeze până la vârsta de 14 ani.

Vaccinul se poate administra în următoarele scheme:

a) **Persoane cu vârsta de 11 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei administrări:** schema cu 2 doze (0, 6 – 13 luni). A doua doză trebuie administrată într-un interval de 6 până la 13 luni după prima doză.
b) **Persoane cu vârsta de 15 ani și peste la momentul primei administrări:**

Se utilizează schema cu 3 doze (0, 2, 6 luni).

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză.

A treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză.

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

*Notă: Pentru persoanele cu vârsta ≥18 ani dar <19 ani la momentul primei administrări, se va elibera rețeta pentru toate cele 3 doze necesare pentru efectuarea schemei complete.

**3. Contraindicaţii absolute:**

- Istoric de reacție alergică severă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi;
- Istoric de reacție alergică severă după administrarea anterioară de vaccin papilomavirus uman.

**4. Contraindicații temporare:**

- Nu se administrează pe perioada sarcinii;
- Boli acute febrile.

**5. False contraindicații:**

- Prezenţa unei infecţii minore, cum este o infecţie uşoară a tractului respirator superior
- Convalescența după infecții
- Tratamentul cu antibiotice
- Test citologic cu modificări
- Alăptarea
- Administrarea de contraceptive orale
- Diagnostic de cancer provocat de HPV

**Vaccinarea antiHPV cu 2 sau 3 doze, în funcție de vârstă, se recomandă la persoanele cu imunosupresie (indiferent de cauză) care nu prezintă contraindicații relative sau absolute la momentul vaccinării.**

**6. Precauții:**

La persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

La persoanele cu imunosupresie este posibil că răspunsul imun după vaccinare să nu fie la titruri înalte de anticorpi.

**Se va avea în vedere respectarea riguroasă a lanțului de frig.**

**III. Medici prescriptori și vaccinatori**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

(1) medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;

(2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toți medicii vaccinatori trebuie sa fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București, sa dețină cont în RENV și au obligația înregistrării administrării vaccinului și raportării 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 n**Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

# 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: | 3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

sau 3

**Tratament**

**Schema de tratament:**

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

**Doze:**

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate şi suspensie):
  - Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi
  - Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

# 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<br>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<br><br>(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 excludere. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Sarcina
Alăptarea

**IV. Tratament**

Tratamentul cu Azacitidina trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

**1. Doze**

**Doza recomandată** este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o 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 blaști 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 blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile.

## 3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Azacitidina pentru administrare 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 blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice, gastro-intestinale.

## VI. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de 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

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/ metastatica

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 prevazută la pct. A

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicaţie pentru unele dintre acestea:
  - chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
  - terapie ţintită molecular: inhibitori EGFR şi terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvanţă, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 12 luni de finalizarea acestuia.

**2. Pentru indicația prevăzută 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
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1
- Progresie dupa cel putin 2 linii de tratament standard anterioare 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 prevăzută la pct A cât și pentru indicația prevăzută 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.

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 × $10^9$/l | ≥ 1,5 × $10^9$/l |
| Trombocite | < 50 × $10^9$/l | ≥ 75 × $10^9$/l |

[a]) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

**Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariţie a reacţiilor adverse hematologice şi non-hematologice**

| Reacţie adversă | Recomandări privind ajustarea dozei |
|---|---|
| • Neutropenie febrilă<br>• 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.<br>• 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<br>• 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.<br>• 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 Lapp-lactază 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 < $1.5 \times 10^9$/l,
- valoarea trombocitelor este < $75 \times 10^9$/,
- 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)<br>SAU<br>Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8 | |
| | < 500 | SAU | < 50000 | Oprirea administrării dozelor | |
| **Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:** | | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Ziua 15** | ≥ 1000 | ȘI | ≥ 75000 | Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>Se administrează tratament cu aceleași doze ca în ziua 8 |
| | ≥ 500 dar < 1000 | SAU | ≥ 50000 dar < 75000 | Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8 |
| | < 500 | SAU | < 50000 | Oprirea administrării dozelor |
| **Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:** | | | | |
| **Ziua 15** | ≥ 1000 | ȘI | ≥ 75000 | Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1 |
| | ≥ 500 dar < 1000 | SAU | ≥ 50000 dar < 75000 | Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>Se reduc dozele cu 2 niveluri de dozare de la dozele din ziua 1 |
| | < 500 | SAU | < 50000 | Oprirea administrării dozelor |

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; LEU=leucocite

## Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic

| Reacții adverse la medicament (RAM) | Doza de paclitaxel | Doze de gemcitabină |
|---|---|---|
| **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;<br>se reia la următorul nivel inferior de dozare[a] | Se tratează cu aceeași doză |
| **Toxicitate cutanată:**<br>de gradul 2 sau 3 | Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare[a]; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă | |
| **Toxicitate gastrointestinală:**<br>Mucozită de gradul 3 sau diaree | Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1;<br>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 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 performanță ECOG trebuie să fie 0 sau 1

Nota. Pentru indicația 1 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic.

Pentru 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 şi 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:

- Pacienții 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 și lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- 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 <u>Insuficiență hepatică.</u>*** 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 <u>Insuficiență renală</u>*** 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 utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

e) Interacțiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienții care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină și fluconazol) și CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- 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 inițierea tratamentului | Lunar (în primele 3 luni de la inițiere) | Ulterior la fiecare 3 luni (pe durata primului an de la inițiere) | La fiecare 6 luni (din al doilea an de la inițiere ) | Investigații efectuate anual |
|---|---|---|---|---|---|
| **Examen clinic**<br>Examen clinic general, neurologic, oncologic<br>Parametri de creştere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafața corporală | X | X | X | X | |
| **Analize de laborator**<br>Hemoleucograma<br>Frotiu de sânge periferic şi reticulocite<br>Transaminaze (TGO, TGP, GGT)<br>Bilirubină totală, directă, indirectă<br>Fosfataza alcalină<br>Proteinele totale<br>Albumină<br>Profil coagulare<br>Uree<br>Creatinină<br>Acid uric<br>Ionogramă | X | X** | X | X | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Dozarea CK totală şi fracţiuni<br>Examenul sumar de urină<br><br>Test de sarcină la adolescentele active sexual care nu folosesc contraceptive<br><br>*Serologia pentru HIV, HVB, HVC* | X | | | X (la fiecare 6 luni) | |
| **Evaluare cardiologică**<br>Ecocardiografia cu calcularea FEVS<br><br>Electrocardiograma | X<br><br>X | <br><br>X | X<br><br>X | X***<br><br>X | |
| **Evaluarea oftalmologică**<br>Acuitate vizuală<br><br>Examenul fundului de ochi<br><br>Câmp vizual | X | | | | X**** |
| **Imagistică**<br>(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 întrerupe datorită scăderii fracţiei de ejecţie ca urmare a administrării de Selumetinib

****anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/ la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/ dacă se constată detaşarea epiteliului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul şi pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.

**”Protocol terapeutic corespunzător 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 insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacţiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacţii adverse***

| **Reacție adversă** | **Apariția reacției adverse** | **Modificarea dozei** (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore) |
|---|---|---|
| Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare,<br>Trombocitopenie de gradul 4<br>Sau<br>Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile | Prima și a doua | Se va întrerupe administrarea acalabrutinib.<br>Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore. |
| | A treia | Se va întrerupe administrarea acalabrutinib.<br>Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg o dată pe zi. |
| 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. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

**I. Indicaţie** (face obiectul unui contract cost-volum):
a) Trastuzumab deruxtecan 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) Trastuzumab deruxtecan 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)**
- vârstă peste 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)**
- vârstă peste 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 distanta sau recidiva 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.

*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 deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat sa fie înregistrate (atât in documentele specifice farmaciei cat si in foaia de observatie) 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 deruxtecan. 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 Trastuzumab deruxtecan 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 Trastuzumab deruxtecan trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

*Neutropenie*
În studiile clinice cu Trastuzumab deruxtecan au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab deruxtecan.

*Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng*
Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile antiHER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan 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, Trastuzumab deruxtecan 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 trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

*Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă* trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan 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 Trastuzumab deruxtecan și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumab deruxtecan 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 deruxtecan.

**V. Schema terapeutică:**
Doza recomandată de trastuzumab deruxtecan este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumab deruxtecan pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

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 deruxtecan, conform recomandarilor din RCP.
***Doza de Enhertu 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 trastuzumab deruxtecan 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 × $10^9$ /l)

– Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.

- Gradul 4 (sub 0,5 × $10^9$ /l)

– Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin.

– Se va reduce doza cu un nivel.

3. Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × $10^9$ /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.

4. 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.

**VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- sarcina/alăptare;
- reactii adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)
- decizia medicului oncolog curant
- decizia/decesul pacientului

**VII. Monitorizare:**

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curenta

**VIII. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală."

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN**

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:
- în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)

**II. Criterii de includere în tratament:**
- 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 injecție 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% blaști într-o măduvă normocelulară și un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de $1,0 \times 10^9$ celule/l, cu un număr de trombocite de $100 \times 10^9$ /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/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. 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<br><br>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**<br>Febră ≥ 38ºC | Dacă SEC apare pe durata perfuziei:<br>– Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele<br>– Perfuzia trebuie reluată la aceeaşi viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis<br>– Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă<br><br>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:<br>– Trebuie tratate simptomele<br><br>Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei:<br>– 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<br>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<br>– Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis<br>– Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă<br><br>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:<br>– Trebuie tratate simptomele<br><br>Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire după tratarea simptomelor:<br>– 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<br>Premedicaţia se va optimiza după cum este necesar[7]<br>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**<br>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:<br>– Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent<br>– Trebuie tratate simptomele<br>– Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5]<br><br>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:<br>– Trebuie tratate simptomele<br>– Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5]<br><br>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab:<br>– 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<br>Pacienţii trebuie spitalizaţi pentru administrarea perfuziei următoare<br>Premedicaţia trebuie optimizată după cum este necesar[7]<br>Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%. |
| **Gradul 4**<br>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:<br>– Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab<br>– Trebuie tratate simptomele<br>– Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5]<br><br>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab:<br>– 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 ŞI BIOSIMILAR)**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ŞI 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 $\geq 3$.
   - 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 şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

**Anexa Nr. 1**

Birmingham Vasculitis Activity Score – versiunea 3 (BVAS3)

| | |
|---|---|
| 1. manifestări generale<br>- mialgia<br>- artralgia/artrita<br>- febră > 38° C<br>- scădere ponderală > 2 kg | 6. manifestări cardiovasculare<br>- absenţa pulsului<br>- boala cardiacă valvulară<br>- pericardita<br>- durerea cardiacă ischemică<br>- cardiomiopatia<br>- insuficienţa cardiacă congestivă |
| 2. manifestări cutanate<br>- infarct<br>- purpura<br>- ulcer<br>- gangrena<br>- alte vasculite cutanate | 7. manifestări digestive<br>- peritonita<br>- diaree sanguină<br>- durerea abdominală ischemică |
| 3. manifestări mucoase/oculare<br>- ulcere bucale<br>- ulcere genitale<br>- inflamaţie glandulară<br>- proptosis (semnificativ)<br>- sclerita/episclerita<br>- conjunctivită/blefarită/keratită<br>- vedere înceţoşată<br>- scăderea bruscă a vederii<br>- uveita<br>- modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii) | 8. manifestări renale<br>- hipertensiune arterială<br>- proteinuria > 1+<br>- hematuria > 10 hematii/câmp microscopic<br>- creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului creatininei cu > 25% |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale<br>- afectarea sinusurilor paranazale<br>- stenoza subglotică<br>- afectarea conductului auditiv<br>- pierderea senzorială a auzului | 9. Manifestări neurologice<br>- cefalee<br>- meningită<br>- confuzie (organic)<br>- crize epileptiforme (non-hipertensive)<br>- accident vascular cerebral<br>- leziune de măduvă a spinării<br>- paralizie de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică senzorială<br>- mononevrită multiplex |
| 5. manifestări pulmonare<br>- wheezing<br>- noduli sau cavităţi<br>- lichid pleural/pleurită<br>- infiltrate<br>- afectare endo-bronşică<br>- hemoptizie masivă/hemoragie alveolară<br>- insuficienţă respiratorie | |

## Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

| | |
|---|---|
| 1. Manifestări musculo-articulare<br>- atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune<br>- artrită erozivă/deformantă<br>- osteoporoză/colaps vertebral<br>- necroză avasculară<br>- osteomielită | 7. manifestări vasculare periferice<br>- absenţa pulsului (la o extremitate)<br>- al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate)<br>- stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică<br>- claudicaţie > 3 luni<br>- pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice)<br>- tromboză venoasă complicată |
| 2. manifestări cutanate şi mucoase<br>- alopecia<br>- ulcere cutanate<br>- ulcere bucale | 8. manifestări renale<br>- rata filtrării glomerulare < 50%<br>- proteinuria > 0,5 g/24 h<br>- boală renală în stadiu avansat |
| 3. manifestări oculare<br>- cataractă<br>- modificare retiniană<br>- atrofie optică<br>- afectarea vederii/diplopie<br>- orbie (1 ochi)<br>- orbire (al 2-lea ochi)<br>- distrucţie a peretelui orbital | 9. manifestări neuropsihice<br>- afectare cognitivă<br>- psihoză majoră<br>- crize epileptiforme<br>- accident vascular cerebral<br>- accident vascular cerebral (al 2-lea)<br>- leziuni de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică<br>- mielită transversă |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- pierderea auzului<br>- blocaj nazal/secreţie cronică/cruste<br>- colaps al şeii nasului/perforaţie septală<br>- sinuzită cronică/leziuni radiologice<br>- stenoză subglotică (fără chirurgie)<br>- stenoză glotică (cu chirurgie) | 10. manifestări digestive<br>- infarct intestinal/rezecţie<br>- insuficienţă mezenterică/pancreatită<br>- peritonită cronică<br>- stricturi esofagiene/chirurgie |
| 5. manifestări pulmonare<br>- hipertensiune pulmonară<br>- fibroză pulmonară<br>- infarct pulmonar<br>- fibroză pleurală<br>- astm (cronic)<br>- scăderea cronică a respiraţiei<br>- afectarea funcţiei pulmonare | 11. manifestări toxice medicamentoase<br>- insuficienţă gonadală<br>- insuficienţă medulară<br>- diabet zaharat<br>- cistită chimică<br>- neoplazia |
| 6. manifestări cardiace<br>- angina/angioplastia<br>- infarct miocardic<br>- infarct miocardic (ulterior)<br>- cardiomiopatia<br>- boala valvulară<br>- pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza<br>- TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive | |

**Anexa Nr. 3**

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să 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)

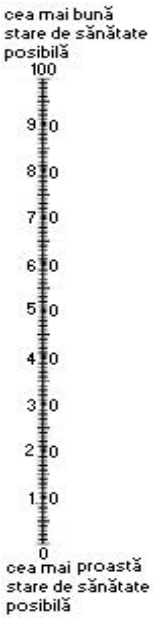
- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- ☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- ☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

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

Neliniște/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<br>2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavităţi, infiltrate fixe<br>3. Ulcere orale sau secreţii nazale (purulente sau sanghinolente)<br>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 și/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 NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB**

## A. Carcinomul renal avansat (face obiectul unui contrat 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

[*)] **Observație**:
**Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice**: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic*, *boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie 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 funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- ***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.

**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.

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 netrataţi anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatica

**III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanţele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienţi
- 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.

– Chimioterapia pe bază de săruri de platina – regimuri utilizate:
  - carboplatină (AUC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m2 urmata sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (indiferent de histologie)
  - cisplatin 75 mg/m2 și pemetrexed 500 mg/m2 urmata sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (pentru NSCLC non-scuamos);
  - carboplatină (ASC 6) și paclitaxel 200 mg/m2 (pentru NSCLC scuamos).

**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 ÎNTRERUPERE 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.”

**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 şi 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 şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
  - testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
  - chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
- **Pentru diagnosticul 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 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.

- **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 şi 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. Indicație

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 pacienții adulți cu ***carcinom mamar HER2-pozitiv***, ***avansat*** (*metastatic sau recurent local inoperabil*), care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansata (***prima linie de tratament pentru boala avansata***).

## II. Criterii de includere:

- pacienți cu vârstă adulta (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu incipient ( 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 țintit 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 şi chimioterapie şi 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**<br>**(Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm3)** | **Gradul 4**<br>**(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. Leucemie limfocitară cronică (LLC):** se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukeran este de 1000 mg.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- **Ciclul 1 de tratament** - acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
  - Ziua 1:
    - 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 $6\times10^6$ UI/$m^2$ pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de $60\times10^6$ 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<br>○ de perfuzie inițial |
| ○ Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie | | ○ Se întrerupe perfuzia<br>○ 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<br>○ sau se ameliorează până la gradul 1-2 După rezolvare, se mărește până la<br>○ ritmul inițial |
| ○ | ○ Recurentă | ○ Se întrerupe perfuzia<br>○ 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<br>○ 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<br>○ 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.

**<u>Reacții de hipersensibilitate</u>**

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:
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.
Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.
Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere
Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici
vârsta mai mare de 18 ani
Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
Status de performanţă ECOG 0-2*
Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*) (*) vezi observaţia de mai jos)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici
vârsta mai mare de 18 ani
Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
Status de performanţă ECOG 0-1
Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.
Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:
vârsta mai mare de 18 ani
Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)

Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
Status de performanţă ECOG 0-2

III. **Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii**

Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
Pacienta însărcinată sau care alăptează
Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)
Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
Insuficienţa hepatică severă*)
Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)
Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

_____

*) Observaţie:
Pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.
Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.
Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

IV. **Tratament**

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):
Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV
Confirmarea histologică a diagnosticului
Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului 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 (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. **Prescriptori**
Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

## 2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. **Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**
Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. **Criterii de includere**
Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. **Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)
Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
Insuficienţă hepatică severă*)
Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

_____
*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. **Tratament**
Evaluare pre-terapeutică
Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
Confirmarea histologică a diagnosticului
Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate
Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
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)*)

_____

*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. **Tratament**
Evaluare pre-terapeutică
Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
Confirmarea histologică a diagnosticului
Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate
Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.
Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la

pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, 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 mediate imun | Grad 3 (prima apariţie) | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor |
| | Miocardita grad 3 | Se întrerupe permanent tratamentul |

| | | |
|---|---|---|
| | Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. | Se întrerupe permanent tratamentul |

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.
Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:
Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm.
Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:
Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. **Monitorizarea tratamentului:**
Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
Examen clinic
Hemoleucograma

Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
Examene imagistice

În timpul şi după terminarea tratamentului:
Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. **Reacţii adverse**:
a. Reacţii adverse mediate imun:
În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

Pneumonită mediată imun.
S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

Colită mediată imun.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun.
În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat şi cetoacidoză diabetică.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond.

Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

Erupţii cutanate mediate imun.
Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacţii adverse mediate imun: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita şi rabdomioliza).

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.
În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.
Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

VII. **Atenţionări şi precauţii**:
S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.
Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

VIII. **Prescriptori**:
Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

## 5. **CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE**

I. **Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**
Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. **Criterii de includere**
Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. **Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
Pacienta însărcinată sau care alăptează

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)*)

_____

*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. **Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.

Confirmarea histologică a diagnosticului

Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor

concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, 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 şi 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)*):
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*)
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 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, 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 pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, 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 monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

## VI. **Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun
S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

Colită mediată imun
Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun
Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun
Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun
Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacţii adverse cutanate mediate imun
Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului
Alte reacţii adverse mediate imun
La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea

nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Reacţii legate de administrarea perfuziei
În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. **Criterii de întrerupere a tratamentului**
Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
Decizia medicului sau a pacientului

VIII. **Prescriptori**
Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

**DCI PEMBROLIZUMABUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM**

## 1. CANCERUL PULMONAR

### I. Indicaţii

1. In 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 proporțional (STP) ≥ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
2. In asociere cu *pemetrexed* si *chimioterapie pe baza de săruri de platina*, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. In asociere cu *carboplatină* și *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel,* pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

### II. Criterii de includere

- ***in monoterapie***: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic si PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat , efectuat printr-o testare validată

- ***In asociere cu Pemetrexed si chimioterapie pe baza de săruri de platina*** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, in absenta mutațiilor EGFR sau ALK si independent de scorul PD-L1 .

  - Pacienții aflați in 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, in egala măsura, atât pentru Pembrolizumab in monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab in asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directa intre cele doua strategii; datele individuale prezentate nu arata diferențe semnificative intre cele doua protocoale, din punct de vedere al eficacității).

  - Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie sa fie ghidata de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia

- ***In asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel,*** pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- 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 excipienții
- sarcina si alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
- ***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**

**<u>Evaluare pre-terapeutică</u>:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

**<u>Doza</u>:**

- ***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***, atat in monoterapie, cat si in asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.
- ***Protocoalele de chimioterapie*** asociate ***(pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nab-paclitaxel + carboplatin)*** sunt cele standard ***(ca doze si ritm de administrare)***

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). ***La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii***. In aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuata cat mai devreme posibil (intre 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 pacienți**

- ***Insuficienţă renală***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.

- ***Insuficienţă hepatica***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

## V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) si / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

## VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- *Consideraţii generale*

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile 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 întreruptă şi trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puţin o 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.
Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată, dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun cu toxicitate de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- *Pneumonită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- *Hepatită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie 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) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- *Nefrită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcției 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 metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

- *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. In cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. 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 hiperglicemie grad 3, până la obţinerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1. Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

Următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- *Reacții asociate administrării intravenoase*

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

**VII. 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***

**VIII. Prescriptori**
Medicii din specialitatea oncologie medicală.

## 2. MELANOM MALIGN

**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 creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie"). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, 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 insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

**V. Monitorizarea tratamentului (*recomandări valabile pentru ambele indicaţii*):**

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) 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 și oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste.

## 3. CARCINOAME UROTELIALE

**I. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). *Observatie*: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizarile la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

**II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Carcinom urotelial avansat local si/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic si tratat anterior pentru aceasta indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina
- Sunt eligibili pacienţi care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina si care prezinta progresia bolii in timpul acestui tratament sau in primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
- Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2
- Este permisă 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)
- 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:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii)
- 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 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***.

**Durata tratamentului**:

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. 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. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor 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**:

***Insuficiența renală***
Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficienţă renală ușoară/moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.
***Insuficiența hepatică***
Nu au fost diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă hepatică moderată/severă.

**V. Monitorizarea tratamentului**
- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) 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.
- ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**
Medicii din specialitatea oncologie medicală.

## 4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

**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<br>Hipofizită | Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală |
| | Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4<br>Hipofizită simptomatică<br>Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză<br>Hipertiroidism de grad ≥ 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*<br>Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, 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)<br>Miocardită gradele 3 sau 4<br>Encefalită gradele 3 sau 4<br>Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4<br>Gradul 4 sau recurență de gradul 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*<br>Se întrerupe definitiv tratamentul<br><br><br><br>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 treptată 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 reacţii adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- *Pneumonită mediată imun*

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.

- *Colită mediată imun*

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 iniţială 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 şi 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 şi 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 amenințătoare 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. <u>TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab</u>

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. <u>TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab</u>

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 iniţierii 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 şi 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

**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.”

**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 pacienților mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă) | Greutatea pacienților mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC) |
|---|---|---|
| Zilele 1-28 | 28 mcg/zi | 15 mcg/m2 /zi<br>(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 mutații activatoare EGFR**

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

**D. Cancer pulmonar fără celule mici**

Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

**II. Stadializarea 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<br>**Zilele 8 şi 15**: ≥ 1,0 x $10^9$/L |
| Trombocite | **Ziua 1**: ≥ 100 x $10^9$/L<br>**Zilele 8 şi 15:** ≥ 75 x $10^9$/L |
| Bilirubină | ≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) |
| Aspartataminotransferaza (AST)/<br>Alaninaminotransferaza (ALT) | **Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN<br>**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)/<br>Alaninaminotransferaza (ALT) | **Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN<br>**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 diagnosticați şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

| Etapa de tratament | Săptămâni | Schemă |
|---|---|---|
| Inducție | Săptămânile 1-8<br>Săptămânile 9-16[a] | săptămânal (8 doze în total)<br>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<br>Săptămânile 9-24[a] | săptămânal (8 doze în total)<br>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 lanţuri uşoare (AL)**

*Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă şi dexametazonă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)[a)]*

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg 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. Creşterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie.

| | Volum după diluare | Rata de perfuzare inițială (prima oră) | Creșteri ale ratei de perfuzare[a)] | Rata maximă de perfuzare |
|---|---|---|---|---|
| PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1 | | | | |
| Opţiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1 | 1.000 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| Opţiunea 2 (perfuzie în doză divizată) | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)b) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)c) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |

[a)] Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).

[b)] Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.

[c)] Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii.

Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie

**Administrare daratumumab 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 inițiată 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<br>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<br>Raport normal al FLC şi<br>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<br>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.<br>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.<br>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%.<br>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/m$^2$ 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/m$^2$ pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m$^2$), 8 (0,5 mg/m$^2$) și 15 (0,5 mg/m$^2$)** sau,
- **pentru pacienții care nu obțin RC/RCi**: **1,8 mg/m$^2$** pe ciclu, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m$^2$), 8 (0,5 mg/m$^2$) și 15 (0,5 mg/m$^2$)**
- Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

| | **Ziua 1** | **Ziua 8** | **Ziua 15** |
|---|---|---|---|
| **Schema de dozare pentru Ciclul 1** | | | |
| **Toți pacienții:** | | | |
| Doza (mg/m$^2$) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Durata ciclului | 21 de zile | | |
| **Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament** | | | |
| **Pacienții care au obținut RC sau RCi:** | | | |
| Doza (mg/m$^2$) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Durata ciclului | 28 de zile | | |
| **Pacienții care nu au obținut RC sau RCi:** | | | |
| Doza (mg/m$^2$) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Durata ciclului | 28 de zile | | |

**RC** este definită ca <5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite ≥ 100 × 10$^9$/l și număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1 × 10$^9$/l) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

**RCi** este definită ca <5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite < 100 × $10^9$/l și/sau NAN < 1 × $10^9$/l) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

- Recomandari premedicatie:
    - Pentru pacienți cu limfoblaști circulanți, înainte de prima doză se recomandă citoreducția cu o combinație de hidroxiuree, steroizi și/sau vincristină, până la un număr de blaști periferici ≤ 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.”

**DCI ATEZOLIZUMAB**

”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.

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

pacienți cu carcinom urotelial netratați 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.

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.

Tratament

Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza 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

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 – in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului

Decizia medicului curant

Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

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.

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.

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. Indicație 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 indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

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, fără 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.

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.

Tratament

Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, 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 urmat de administrarea de bevacizumab, ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de trei săptămâni.

Evaluare pre-terapeutica:

Confirmarea histologică a diagnosticului;

Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - 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

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, confirmat histologic.

Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.

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:

Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.

Sarcina sau alaptare.

Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.

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; 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.

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

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:

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, confirmat histologic.

Stadiul II-IIIA de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență (conform Anexei nr. 1)

Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.

Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT.

II. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.

Sarcina sau alaptare.

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.

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 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

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

Iniţierea 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.

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

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.

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, 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. 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.

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

Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

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.

Prescriptori

Inițierea 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.

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%.

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.

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 1200 mg, administrat prin perfuzie intravenoasă, 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, 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).

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.

Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

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.

Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea si continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

**5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum)**

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

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*

*După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab in asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.

Tratament

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se 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 insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Sarcina:

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu 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

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.

Reacții 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 7

Categoria T (tumora primară)

T1 = dimensiunea tumorii egală sau mai mică de 3 cm, fara invazia bronhiei principale

T1a = mai mic de 2 cm în dimensiunea cea mai lungă

T1b = mai mare de 2 cm dar mai mic sau egal cu 3 cm

T2 = dimensiunea tumorii mai mare de 3 cm dar mai mică/egale cu 7 cm si/sau invazia bronhiei principale dar la o distanta de peste 2cm fata de carină si/sau afectarea pleurală viscerală si/sau atelectazie lobară extinsă până la hil, dar fara colapsul întregului plămân

T2a = mai mare de 3 cm dar mai mic de 5 cm

T2b = mai mare de 5 cm dar mai mic de 7 cm

T3 = dimensiunea tumorii mai mare de 7 cm si/sau tumora la o distanta mai mica de 2 cm față de carina dar fără implicarea traheei sau carinei si/sau afectarea peretelui toracic, inclusiv tumora Pancoast, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală sau pericardul parietal si/sau nodul(i) tumoral separat(i) în același lob si/sau atelectazie sau pneumonită post-obstructivă a întregului plămân

T4 = tumoră de orice dimensiune cu:

implicarea traheei, esofagului, nervului laringian recurent, vertebrei, vaselor mari sau inimii, si/sau

noduli tumorali separați în același plămân, dar nu în același lob

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: T1, N1, M0

Stadiul IIb: T2, N1, M0 sau T3, N0, M0

Stadiul IIIa: T1 sau T2, N2, M0 sau T3, N1 sau N2, M0

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM**

## I. Indicatia terapeutica (face obiectul unui contract cost-volum):

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.

## II. Criterii de includere:

- 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
- Formular de consimtamant semnat de pacient
- Status de performanță ECOG <2
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

## III. Criterii de excludere:

- Transplant de organe
- Terapie anterioara cu inhibitori ai PD1/PD-L1 sau alti inhibitori de check pointuri imune pentru aceasta indicatie terapeutica (nu reprezinta contraidicatii utilizarea anterioara in alte indicatii terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥2
- Boli autoimune care sa necesite corticoterapie la doza mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doza de > 10 mg/zi prednison in ultimele 4 saptamani*
- Hepatita cronica cu VHB sau VHC si infectia HIV prezinta contraindicatii terapeutice doar in conditiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

* contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, si alte afecțiuni / condiții diverse

## Criterii de continuare:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic. In condițiile progresiei imagistice se poate continua terapie cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

## IV. 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 inițiale 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 disfuncție 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<br><br>(incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra- | 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 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| gazdă, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos central, | | Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent | |
| | | | |
| poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, *miastenia gravis*, neuropatie periferică, miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom<br><br>tiroidită) | – Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii)<br><br>– Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4<br><br>– Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4<br><br>– Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă<br><br>– Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând<br><br>– 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, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic

**Monitorizarea tratamentului:**
Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT sau in fucntie de situatie, decizia apartinand medicului curant). Interval de evaluare optim 3-6 luni

**V. Criterii pentru intreruperea 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

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

**VI. Prescriptori**: medici cu specialitatea oncologie medicala."

**”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:<br>• Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg.<br>• Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.<br>• Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.<br><br>Neuropatie motorie:<br>• Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1.<br>• Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg.<br>• Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad ≤1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.<br>• Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.<br>În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, |
| | Gradul 3[a] | Neuropatie senzorială:<br>• Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 2.<br>• Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg.<br>• 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.<br><br>Neuropatie motorie:<br>• Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1.<br>• Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg.<br>• Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad ≤ 1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.<br>• Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariției 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.<br>• 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.<br>• Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți Polatuzumab Vedotin .<br>• 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.<br><br>Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei.<br><br>Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl după Ziua 7:<br>• reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%.<br>• 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.<br>Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei.<br><br>Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl după Ziua 7:<br>• reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%.<br>• 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.<br><br>Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor.<br><br>Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl după Ziua 7:<br>• 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.<br><br>Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor.<br><br>Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl după Ziua 7:<br>• 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$^2$.<br>• 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.<br><br>Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin .<br><br>În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurenţa oricăror simptome de grad 3, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin .<br><br>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.<br><br>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.

*Contraindicaţii 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

*Contraindicații 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.”

**DCI GEFITINIBUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM**

**Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular**

**I. Indicaţii:** - pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutaţii ale tirozinkinazei receptorului factorului de creştere epidermal uman EGFR_TK

**II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-3
c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);
d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR - din ţesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienţi care:
    1. nu au fost trataţi anterior
    2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 şi au fost refractari sau au prezentat intoleranţă la aceasta (această indicaţie nu este valabilă pentru pacienţi fără mutaţie activatoare EGFR)
    3. au beneficiat de chimioterapie până la obţinerea rezultatului pozitiv pentru mutaţie activatoare a EGFR

**III. Criterii de excludere/întrerupere:**

a) co-morbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
- diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicaţii;
- perforaţie gastro-intestinală (prezenţa factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicaţie concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezenţa metastazelor intestinale)
- manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe
- keratită ulcerativă
- afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.
- simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstiţiale Pulmonare (BIP);
- fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

b) sarcina/alăptarea;
c) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

d) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;
e) intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

**IV. Durata tratamentului:** în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);

## V. TRATAMENT

**Doze**
Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

**Copii şi adolescenţi**
Siguranţa şi eficacitatea GEFITINIB la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

**Insuficienţă hepatică**
Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentraţii plasmatice crescute de gefitinib. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse. Concentraţiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienţii cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline şi bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

**Insuficienţă renală**
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienţii cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauţie şi la aceste valori.

**Pacienţi vârstnici**
Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

**Metabolizatori lenţi de CYP2D6**
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse.

**Inductorii CYP3A4**
Pot creşte metabolizarea gefitinib şi reduce concentraţiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină,

carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conţin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului şi trebuie evitată.

**Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor $H_2$**
Medicamentele care determină creşteri semnificativ susţinute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor $H_2$ pot reduce biodisponibilitatea şi concentraţiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar.

**Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate**
Situaţia pacienţilor cu diaree greu tolerată sau cu reacţii adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienţilor care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv şi trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

**Mod de administrare**
Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghiţit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluţia obţinută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluţia poate fi administrată şi printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

**VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)**
- Boala interstiţială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate şi insuficienţă hepatică severă
- diaree, greaţă, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacţiile cutanate severe (care includ erupţii cutanate, acnee, xerodermie şi prurit)
- diagnostic de keratită ulcerativă sau apariţia următoarelor simptome: inflamaţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere oculară şi/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgenţă
- Hemoragii, de exemplu epistaxis şi/sau hematuria
- Pancreatită, perforaţie gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson şi eritem multiform
- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

**VII. Monitorizare:**
- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

- funcţia renală şi electroliţii plasmatici, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcţiei hepatice la pacienţii cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină
- pacienţii trataţi concomitent cu warfarină şi gefitinib trebuie frecvent monitorizaţi pentru detectarea variaţiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariţia hemoragiilor.

**VIII. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.**

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**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:**

- **<u>Toxicitate hematologică</u>** (mielosupresie):
  - <u>LMC în fază cronică</u> (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 <u>≥</u> 1000/mmc şi trombocitele <u>≥</u> 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 afecţiu**nii - 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 |
| $\geq$ 1,64 $m^2$ | 400 mg |

*) Nu există experienţă privind tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani.

*) Nu există date la pacienţii copii şi adolescenţi recent diagnosticaţi, cu vârsta sub 10 ani, şi

*) există date limitate la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

**B. Ajustări sau modificări ale dozei:**

- În cazul apariţiei **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie

| | | |
|---|---|---|
| LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi şi LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN*) < 1,0 x $10^9$/l<br>şi/sau<br>numărul de trombocite < 50 x $10^9$/l | 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.<br>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.<br>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<br>şi/sau<br>numărul de trombocite < 10 x $10^9$/l | 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.<br>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.<br>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi. |

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:
- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere 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 $\leq$ 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.<br>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:<br>100-200-100-200-100-200-100 | 100 în fiecare a doua zi |
| 1,2 - < 1,6 | Schemă pentru 7 zile: | 200 zilnic | 100 zilnic |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 100-200-100-200-100-200-100 | | |
| ≥ 1,6 | 200 zilnic | 300 zilnic | Schemă pentru 7 zile:<br>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.

**DCI RUXOLITINIBUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM**

## I. Indicaţie:

- 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).

- 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).

- 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).

## 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

**III. Criterii de excludere de la tratament:**

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Sarcina
3. Alăptare

**IV. Criterii de diagnostic:**

**A. Mielofibroza primară** (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

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

**B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE)** (Conform IWG-MRT (Internaţional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- Post PV:
    - Criterii necesare (obligatorii):
    - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
    - 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):
  - Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive
  - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
  - Splenomegalie evolutivă
  - 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):
  - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
  - 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):
  - Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal
  - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
  - Splenomegalie evolutivă
  - Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febra de origine necunoscută
  - Valori crescute ale LDH

**C. Policitemia vera** (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

- Criterii majore
  - Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
  - Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
  - Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.
- Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore si criteriul minor)
  - Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

**V. Tratament:**
Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

**Doze:**
- <u>Mielofibroza primară / secundară:</u>

<u>Doza iniţială</u> recomandată de Ruxolitinib este:
- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100 000/mmc şi 200 000/mmc, şi
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200 000/mmc.

- există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mmc şi < 100 000/mmc. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Ajustările dozei:

- Dozele trebuiesc crescute treptat pe baza profilului de siguranţă şi eficacitate.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mmc sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mmc. După revenirea numărului de trombocite şi neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100 000/mmc, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- - Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile 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/mm3 şi 200000/mm3 .
    - 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/mm3 .
    - dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare 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.

**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

**<u>Criterii de întrerupere a tratamentului</u>**:
- 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 tolerate
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

**VI. Prescriptori:**
1. iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.”

# DCI REGORAFENIBUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM**

## I. Indicatia terapeutica

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

*CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMEN*T

- 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

*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**

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
- 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)**

<u>Efecte hepatice</u>

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.

<u>Infecţii</u>

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.

<u>Hemoragie</u>

În cazul sângerării severe care necesită intervenţie medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforaţie şi fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la 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 şi disecţii 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.

# 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 și 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.

## DCI CABOZANTINIBUM

**”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 renal non-urotelial 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).

### 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 renal non-urotelial
- pacienții cu carcinom renal non-urotelial 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 renal non-urotelial
    - Tratament anterior specific (inclusiv ICI - inhibitorii punctelor de control immune – "imunoterapie”), din care cel puțin o linie reprezentata de TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)
    - 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 renal non-urotelial 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 renal non-urotelial doza recomandată de CABOZANTINIB este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie 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

Pacienți 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 pacienților 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.

*Insuficienţă 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<br><br>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<br><br>Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră<br><br>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 interstițiale 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 interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.
Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate – forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză – formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;
- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

**Diagnosticul de PID-FFP** este susținut de următoarele:

- **Simptome**: de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;
- **Semne clinice**: auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau „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 capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudență;
- Ar putea produce trombocitopenie;
- Poate interacționa cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunțat medicul în cazul administrării altor medicamente.

**Monitorizarea tratamentului se va efectua**:

- Examen clinic și analize de sânge periodic conform indicațiilor;
- Probe funcționale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de 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

În 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 _____% | _____% |

### 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<br>☐ Boala multichistica ☐ Crazy Paving ☐ Mozaic<br>☐ 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) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Reabilitare** | ☐ Nu / ☐ Da | data start | data stop |
| | | __ __ / __ __ / __ __ __ __ | __ __ / __ __ / __ __ __ __ |
| | | __ __ / __ __ / __ __ __ __ | __ __ / __ __ / __ __ __ __ |
| | | __ __ / __ __ / __ __ __ __ | __ __ / __ __ / __ __ __ __ |
| | | __ __ / __ __ / __ __ __ __ | __ __ / __ __ / __ __ __ __ |

**Propunere transplant?**

☐ Nu

☐ Da

**<u>Includerea pacientului pe lista de aşteptare:</u>**

☐ 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** |
|---|---|
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar |

| | |
|---|---|
| Programare control __/__/____ | ☐ Agravare |
| __/__/____<br><br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br><br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br><br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br><br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br><br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |

| | |
|---|---|
| Programare control __/__/____ | ☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ Agravare |
| __/__/____<br>Programare control __/__/____ | ☐ Ameliorare<br>☐ Stationar<br>☐ 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. Leucemie Acută Mieloida (LAM) cu mutaţie FLT3

## 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.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

*LAM*
Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.
Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile . La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

*Modificările dozei în LAM*
Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1
Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

| Fază | Criterii | Administrarea dozelor de Midostaurin |
|---|---|---|
| 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 intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează. |
| Numai întreţinere | Neutropenie de grad 4 (NAN <0,5 x $10^9$/l) | Se întrerupe administrarea până când NAN are valori ≥1,0 x $10^9$/l, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN <1,0 x $10^9$/l) persistă >2 săptămâni 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. <u>Mastocitoza sistemică</u>

### 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).

<u>Diagnosticul mastocitozei sistemice</u>

<u>Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:</u>
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 dismielopoiezâ în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

**Semne "C":**

Apreciază insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile <1,0 · $10^9$ / 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<br>Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe;<br>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 infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de 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."

**DCI RIBOCICLIBUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM**

## I. Indicaţii

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauza cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creştere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absenţa crizei viscerale* simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, in stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fara receptor 2 al factorului uman de crestere epidermica (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromataza sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonala anterioara

* 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
- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

## III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

**IV. Tratament:**

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

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 şi la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicaţiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Ribociclib are proprietăţi mielosupresive

**VI. Întreruperea tratamentului:**

- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Toxicităţi inacceptabile
- Dacă, datorita reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicala

**”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 diagnosticați 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 diagnosticați 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 ≥1500/mm$^3$, numărul de trombocite ≥100000/mm$^3$, iar valoarea hemoglobinei ≥8 g/dl.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, 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.<br>• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi.<br>• Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2[a] sau un grad inferior. |

| | |
|---|---|
| Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă | • Opriți tratamentul cu gilteritinib. |
| Interval QTcF >500 msec | • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib.<br>• 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.<br>• Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg. |
| Pancreatită | •Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remedierea pancreatitei.<br>•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].<br>• 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.<br>• 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 poziţiei 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.

# DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

**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% blaști în măduva osoasă, fără prezența de celule leucemice).
    - dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.
- Schema tratamentului de consolidare:
    - trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție
    - intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
    - tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni

- Mod de administrare:
    - perfuzie intravenoasă cu 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.

**ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII**

- **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, potenţial 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

- <u>în timpul tratamentului</u> 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.

- **<u>Hepatotoxicitatea</u>**
  - 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.

- **<u>Hiperleucocitoza</u>**
  - 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 |

- **<u>Apariția unei a doua patologii maligne</u>**
  - trioxidul de arsen prezintă potențial carcinogen la om; pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne.

- **<u>Encefalopatie</u>**
  - 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):

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.

## II. Criterii de includere:

- 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

## III. Criterii de excludere/:

- 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

Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea

## IV. Tratament si mod de administrare

**Doza recomandată**

Doza recomandată de eribulin este de 1,23 mg/m2; se administrează intravenos, in 2 - 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:** | 0,97 mg/$m^2$ |
| NAN < 0,5 x $10^9$/l, care durează mai mult de 7 zile | |
| NAN < 1 x $10^9$/l, neutropenie complicată cu febră sau 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**

Eribulin trebuie evitat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.

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.

*Pacienți cu insuficiență renală*
Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă
prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

*Pacienți vârstnici*
Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului .

*Neuropatie periferică*
Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

**Durata tratamentului**: până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

**V. Monitorizarea tratamentului**:
Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau in funcție de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparținând medicului curant).

Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie.
Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.
Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice.

**VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului**:

- Progresia obiectivă a bolii
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar in condițiile scăderii dozei la 0.62mg/m2
- Decizia medicului
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

**VII. Prescriptori**: medici cu specialitatea oncologie medicala.”

**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 $< 50 \times 10^9$/l (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9$/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 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9$/l) | Modificarea dozei iniţiale de bortezomib | Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9$/l) |
|---|---|---|---|---|
| Neutropenie gradul 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9$/l) | Se omite doza | Se reia la aceeaşi doză | Se omite doza | Se reia la aceeaşi doză |
| Neutropenie gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9$/l) sau neutropenie febrilă ($< 1,0 \times 10^9$/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<br>AST = aspartat aminotransferază<br>LNS = limita normală superioară<br>*) 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<br>- Dacă nivelul revine la ≥ 0,5 x $10^9$/l, se continuă cu aceeaşi doză<br>• 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<br>• 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<br>• 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<br>- Dacă nivelul revine ≥ 10 x $10^9$/l şi/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeaşi doză<br>• 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<br>• 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)<br>- 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<br>• 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<br>• Se are în vedere reiniţierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai micăa |

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/$m^2$a |
| Carfilzomibum + dexametazona | 56 mg/$m^2$ | 45 mg/$m^2$ | 36 mg/$m^2$ | 27 mg/$m^2$a |
| 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<br>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<br>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<br>:: 5% PC în MO |
| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau<br>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<br>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.<br>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%<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere<br>≥ 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 depăşeşte riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A
- insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei< 30 ml/min)
- status de performanţă ECOG 2-4
- persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**B. <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 abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

**Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)**

**I. Criterii de includere**

**Pentru 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 şi 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$^3$.<br>• 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.<br>• 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$^3$.<br>• 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.<br>• 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.<br>• 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$^3$.<br>• 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.<br>• După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament.<br>• Dacă erupţia cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1.<br>• 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.<br>• 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.<br>• 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.<br>• 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<br><br>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<br><br>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.<br><br>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.<br><br>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%.<br><br>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

| | Ciclul 1 | | | | Ciclul 2 | | | | Ciclurile 3-6 | Ciclurile 7-12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| VENETOCLAX | | | | Săpt. 1 ziua 22 | Săpt. 2 | Săpt. 3 | Săpt. 4 | Săpt. 5 | | |
| | | | | 20 mg/zi | 50 mg/zi | 100 mg/zi | 200 mg/zi | 400 mg/zi | 400 mg/zi | 400 mg/zi |
| OBINUTUZUMAB | Ziua 1 | Ziua 8 | Ziua 15 | | Ziua 1 | | | | Ziua 1* | |
| | 1000 mg iv | 1000 mg iv | 1000 mg iv | | 1000 mg iv | | | | 1000 mg iv | |

* a fiecărui ciclu de 28 de zile

**Venetoclax administrat în asociere cu rituximab**

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creşterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei şi a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m$^2$ administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m$^2$ administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
  Sau
- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m$^2$ administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

<table>
<tr><td></td><td colspan="5">Înaintea ciclului 1</td><td>Ciclul 1</td><td>Ciclurile 2-6</td><td>Ciclurile 7-24</td></tr>
<tr><td rowspan="2">VENETOCLAX</td><td>Săpt. 1</td><td>Săpt. 2</td><td>Săpt. 3</td><td>Săpt. 4</td><td>Săpt. 5</td><td></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><td>400 mg/zi</td></tr>
<tr><td rowspan="2">RITUXIMAB</td><td colspan="5" rowspan="2"></td><td>Ziua 1</td><td>Ziua 1 *</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>375 mg/m$^2$ iv</td><td>500 mg/m$^2$ iv sau 1600 mg s.c.</td></tr>
</table>

* 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 toxicităţi[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<br><br>sau<br><br>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.<br><br>După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină. |
| | Episoade ulterioare în cicluri după obținerea remisiunii și care durează 7 zile sau mai mult | Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie.<br><br>După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină și reduceți durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21de zile în loc de 28 de zile.<br><br>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<br>Ziua 2 – 20 mg<br>Ziua 3 – 50 mg<br>Ziua 4 – 100 mg sau mai puțin |
| | Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei) | Reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă este deja modificată din alte motive) | |
| **Inhibitor moderat al CYP3A[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 comorbidităţile, 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<br><br>ȘI<br><br>NAL < 25 x $10^9$/l | Orală (1,5-2 l) | Alopurinol | Regim ambulator<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore<br>• Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei |
| Medie | Orice ganglion între 5 cm și <10 cm<br><br>SAU<br><br>NAL ≥ 25 x $10^9$/l | Orală (1,5-2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă | Alopurinol | Regim ambulator<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore<br>• Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu CrCl <80ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ridicată | Orice ganglion ≥10 cm<br><br>SAU<br><br>NAL ≥25 x $10^9$/l<br>ȘI<br>orice ganglion ≥5 cm | Orală (1,5-2 l) și pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcție de toleranță) | Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul inițial de acid uric este ridicat | În spital<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore<br><br>Regim ambulator<br>• Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore |
| NAL = număr absolut de limfocite; CrCl = clearance al creatininei.<br>[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.<br>[b]Trebuie inițiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de inițierea administrării de venetoclax.<br>[c]Trebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină); trebuie evaluate în timp real.<br>[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, blaști circulanți, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcție renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator și reducerea dozei inițiale de venetoclax
- Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei și întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii

## VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

- Sindrom de liză tumorală
- Neutropenie și infecții
  - În studiile în care 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 eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
- Femeile aflate la vârsta fertilă
  - Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax 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, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

- **Medicamente care scad aciditatea gastrică**
  - Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagonişti ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilităţii venetoclax

- **Chelatori ai acizilor biliari**
  - Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce 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***:<br>Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |
| ***Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome***:<br>Febră mare<br>Hipoxie<br>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***:<br>− Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>− Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>− Deteriorare rapidă a stării clinice | • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar.<br>• Se administrează tocilizumab.<br>− Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră<br>− Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>− Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>− Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.<br>− Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>• 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<br>− 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.

Doze

*Doze la pacienții adulți cu DLBCL*

- 0,6 până la 6 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.

*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***:<br><br>Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |

| | |
|---|---|
| – ***Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome***:<br>– Febră mare<br>– Hipoxie<br>– 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***:<br>– Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>– Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>– Deteriorare rapidă a stării clinice | • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, dupăcum este necesar.<br>• Se administrează tocilizumab.<br>– Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră<br>– Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>– Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>– Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului deeliberare de citokine.<br>– Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>• 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<br>– 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: | − Tel: |
| − Aresă: | − 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 □<br>– 1 .....<br>– 2 .....<br>– 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<br><br>Da / NU | − Daca DA:<br><br>− Data .....<br>− Linii de tratament anterioare:<br>− 1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>− 2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>− 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)*<br>- FEV >40%<br>- evaluare ecografica pentru pericardita | |
| − Funcția hepatică:<br>− 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:<br>− ANC > 1 x 10^9/L | |
| − Imagistica SNC (RMN cap):<br>− IRM nu este solicitat exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| − Punctie lombara:<br>− Punctia lombara nu este ceruta exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| − Fertilitate:<br>− Femeile aflate la varsta fertila trebuie sa aiba un test de sarcina din ser sau urina negativ | |
| − Istoric de malignitate:<br>− (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:<br>− (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)**<br>− Ac anti HIV 1 și HIV 2HIV p24 antigen<br>− HIV 1/2 PCR<br>− Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR<br>− Anti HCVHCV PCR | − THPA<br>− Anti HTLV 1 și 2 CMV Anti IgG CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV Anti IgM<br>− Toxoplasma Anti IgG<br>− Toxoplasm Anti IgM<br>− 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: .....<br>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:<br>Prof. Univ. Dr. Alina Tanase | Semnatura și parafa: |
| **Membrii** | 2. | Nume:<br>Prof. Univ. Dr. Anca Colita | Semnatura și parafa: |
| | 3. | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Smaranda Arghirescu | Semnatura și parafa: |
| | 4 | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Andrei Colita | Semnatura și parafa: |
| | 5 | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea | Semnatura și parafa:<br>– |
| | 6 | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Erzsebet Lazar | Semnatura și parafa: |
| | 7 | Nume:<br>Dr. Angela Dascalescu | Semnatura și parafa: |
| | 8 | Nume:<br>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 indicație):**

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 poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

## I. Definirea afecțiunii:

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.

## II. Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);

- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);

- Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.

- Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

## III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă([1]);

**([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.

  - 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.
- 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 $\geq$ 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.

## IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod.

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.**

## V. Întreruperea temporară a tratamentului

În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.

**Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:**

- Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
- Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;

- Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
- Reacţii adverse severe.

**În caz de eşec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:**

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:
  - sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
  - boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:

  – pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
- Asocierea altor medicamente simptomatice
- Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- Administrarea unui medicament imunosupresor

## VI. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă

**CLASE DE MEDICAMENTE**

- **Interferon beta 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare).

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

**Doze şi mod de administrare:**

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

- La copii cu Scleroza Multipla, începând cu 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 creșteri 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

- **<u>Teriflunomidum</u>**

**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.

- **<u>Natalizumab</u>**

**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.

- **<u>Ocrelizumabum</u>**

<u>Observaţie:</u> 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.

- **<u>Dimethyl Fumarate</u>**

<u>Observaţie:</u> 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 $\geq 0,8 \times 10^9$ /l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9$/l).

- În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < $0,5 \times 10^9$ /l) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

- **Cladribină**

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţie terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

**Doza recomandată**

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se 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 $10^9$/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x $10^9$/l la un pacient 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 $10^9$/l, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

**Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:** Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

**Contraindicaţii:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi
- Sindrom imunodeficitar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.
- Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
- Pacienţi cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceştia nu au stimulator cardiac.
- Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).
- În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

**Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:**

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

**Oprirea tratamentului**

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienţilor cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei

doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

**Vaccinarea:**

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace."

**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.<br>• 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.<br>• 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.<br>• Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de | | X | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | iniţierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab | | | |
| 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 |

**DCI ENZALUTAMIDUM**

**”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.

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere:**

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:
  a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
  b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);
- funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate
- după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală
- pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:
    a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).
    b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

**2. Criterii de excludere:**

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);
- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

**III. Tratament** (doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc)
Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.
- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obişnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obişnuită.

Modificare doză datorită efectelor secundare
Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2, apoi reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

**IV. Contraindicatii:**
Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**
Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT
Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.
Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8
Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).
A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii
Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.

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**

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 ≥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.

Doze

*Faza de stabilire treptată a dozei*

Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză inițială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza 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.

## DCI SIROLIMUS

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS**

**I. Indicaţii**

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcţie pulmonară în declin.

**II. Criterii de includere în tratament**

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin
  - examen CT

    Sau
  - Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă 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**), **antagonişti 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 amenințătoare de viață, 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 lsi 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 infecțioase (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 condiționată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
  - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
  - Teste funcționale (CH50 și AP50)
  - Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
  - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
  - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).

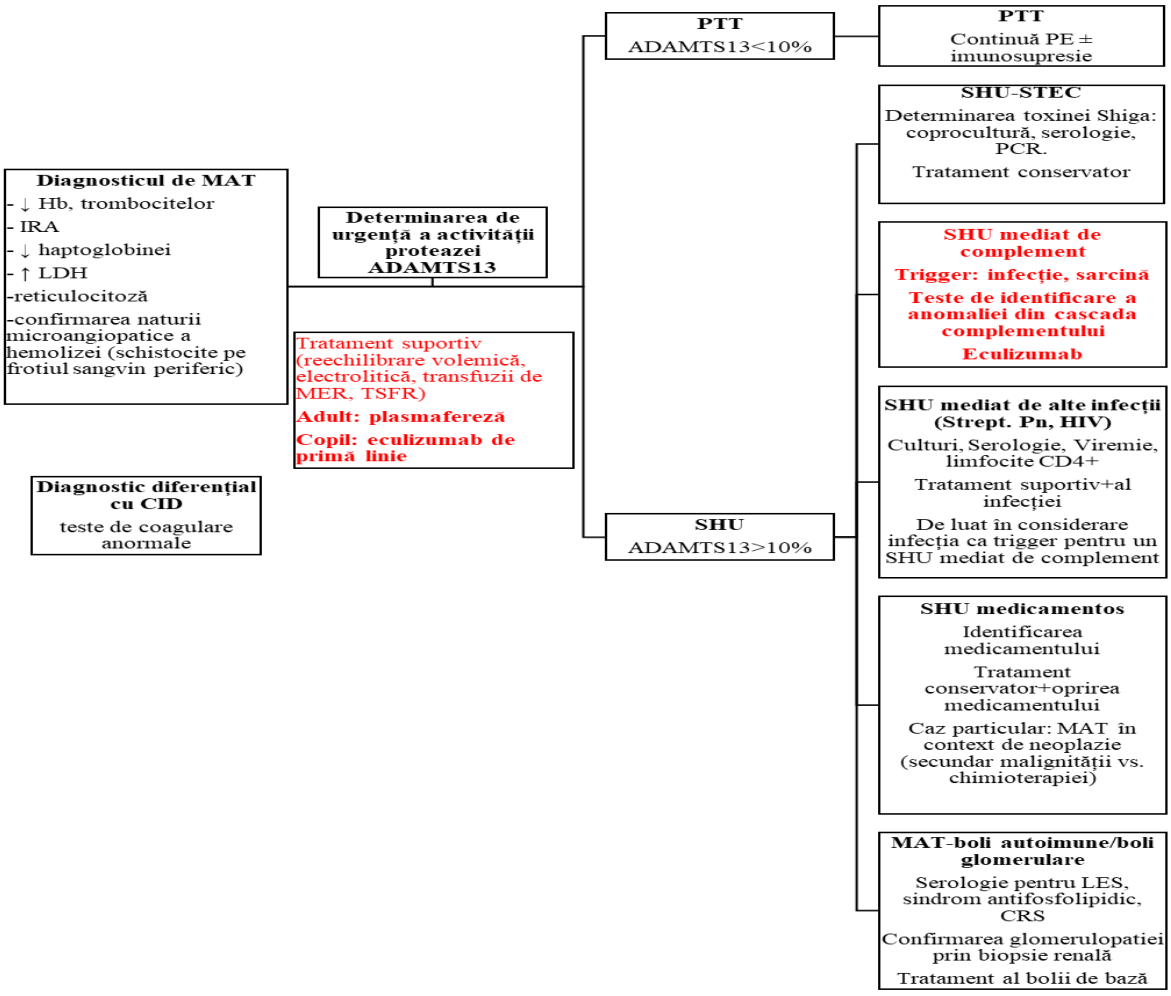



**Figura 1. Algoritmul de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică**. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al* și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică

trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24-48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

**Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului**

| **Tipul de investigație** | |
|---|---|
| **Teste funcționale** | Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H |
| **Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare** | Nivelul seric al C3 și C4<br>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.*

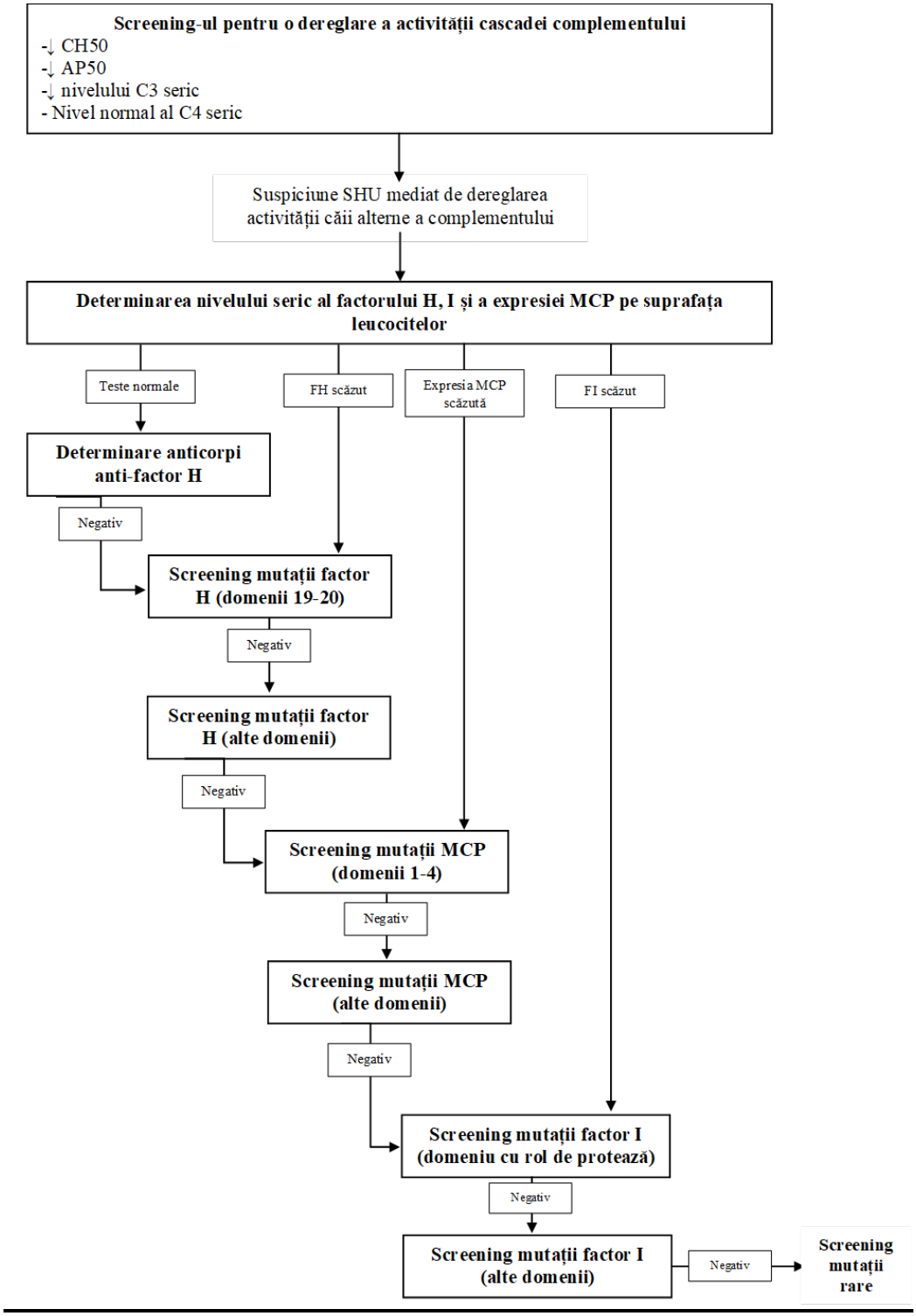



**Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement.** Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei 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<br>• Prezența unei mutații patogenice<br>• Prezența unei mutații de tip "*gain-of-function*" | • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal |
| Risc moderat<br>• Pacienți fără mutație identificată<br>• Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă<br>• Prezența unei mutații izolate a factorului I<br>• Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H | • Profilaxia cu eculizumab este indicată |
| Risc scăzut<br>• Mutație izolată a MCP<br>• 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 jos).

**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 lsi 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 - AGENŢI 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.<br><br>Lupus eritematos discoid observat de un medic*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului.<br><br>Modificările sunt prezente la biopsie.<br><br>Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică.<br><br>Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea membranei bazale. |
| Lupus cutanat acut | Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic*.<br>Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice.<br>Lupus cutanat acut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut. |
| Efuziune pleurală sau pericardică | Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele |
| Pericardită acută | Cel puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN). |
| Afectare articulară | Oricare dintre (1) sinovită a cel puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) 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.<br>Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica și prin imunofluorescență sau microscopie electronică. |

| | |
|---|---|
| Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003 | Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează <50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială.<br>Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect 'anse de sârmă', dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă. |

*Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

## II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activității bolii, criterii de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab, anifrolumab.

II.1. **Tratamentul LES**. Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de 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 (țința < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (țința 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 depași 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** | **Puseu de boală sever** |
|---|---|
| = creșterea SLEDAI cu > 3 puncte | creșterea SLEDAI cu > 12 puncte |
| apariție nouă sau agravare:<br>lupus cutanat (discoid, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos);<br>ulcere nazo-faringiene;<br>pleurită;<br>pericardită;<br>artrită;<br>febră în cadrul bolii. | apariție nouă sau agravare:<br>neuro-lupus;<br>vasculită;<br>nefrită;<br>miozită;<br>trombocite < 60000/$mm^3$;<br>anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL;<br>manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison. |
| creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison | tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison |
| adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a | adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, |

| | |
|---|---|
| antimalaricelor de sinteză | azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES |
| creșterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5 | creșterea PGA cu > 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;
- 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 clearance al creatininei ≤ 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 reacții. 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 reacții. 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 asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile EULAR/ACR 2019;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab sau anifrolumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab sau anifrolumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât

pacientul (pentru cazurile de LES pediatric 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 închisă 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).

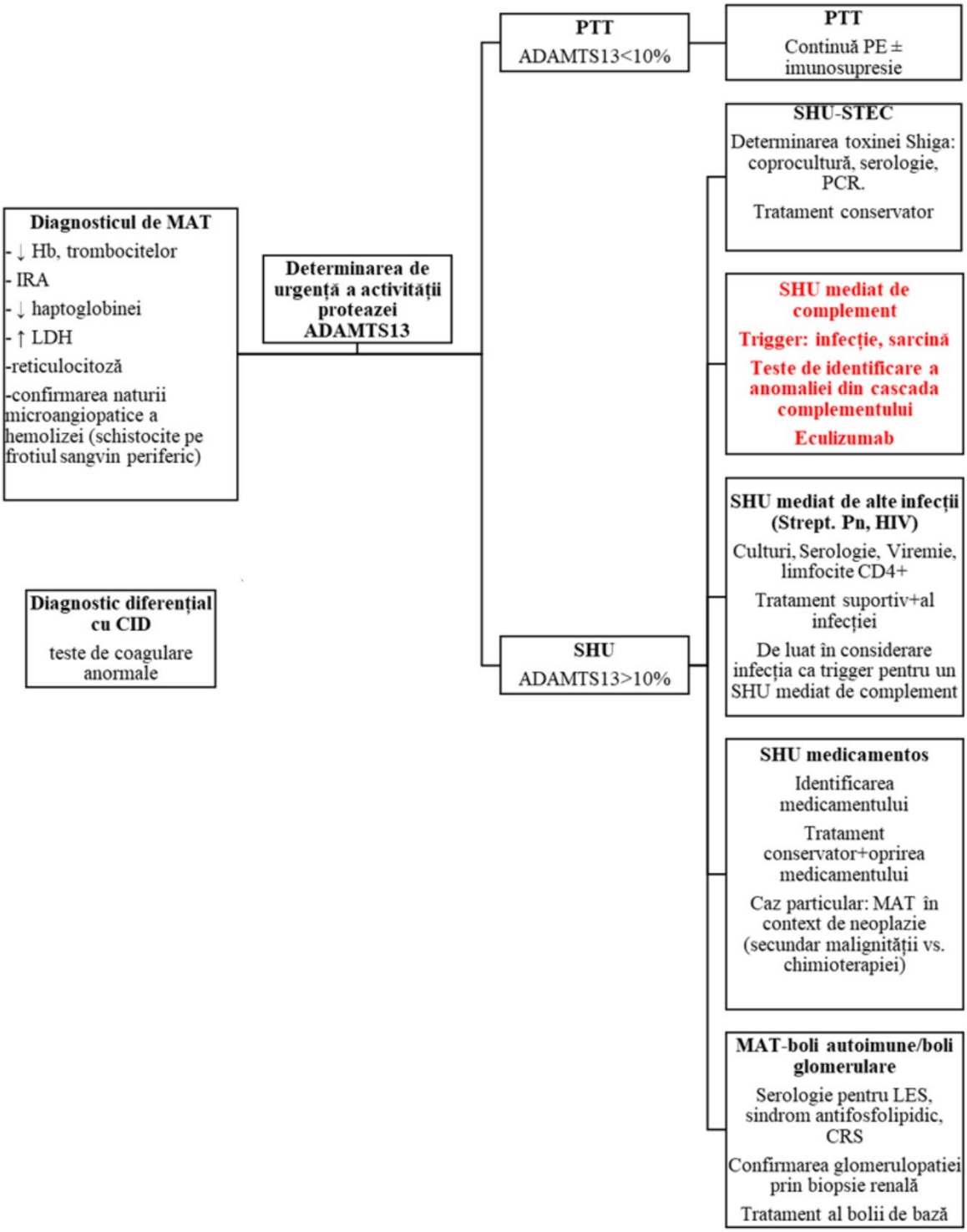



**Figura 1. Algoritmul de diagnostic și mangement al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică**. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al*[3] și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, 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<br>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 $\varepsilon$ |

*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.*

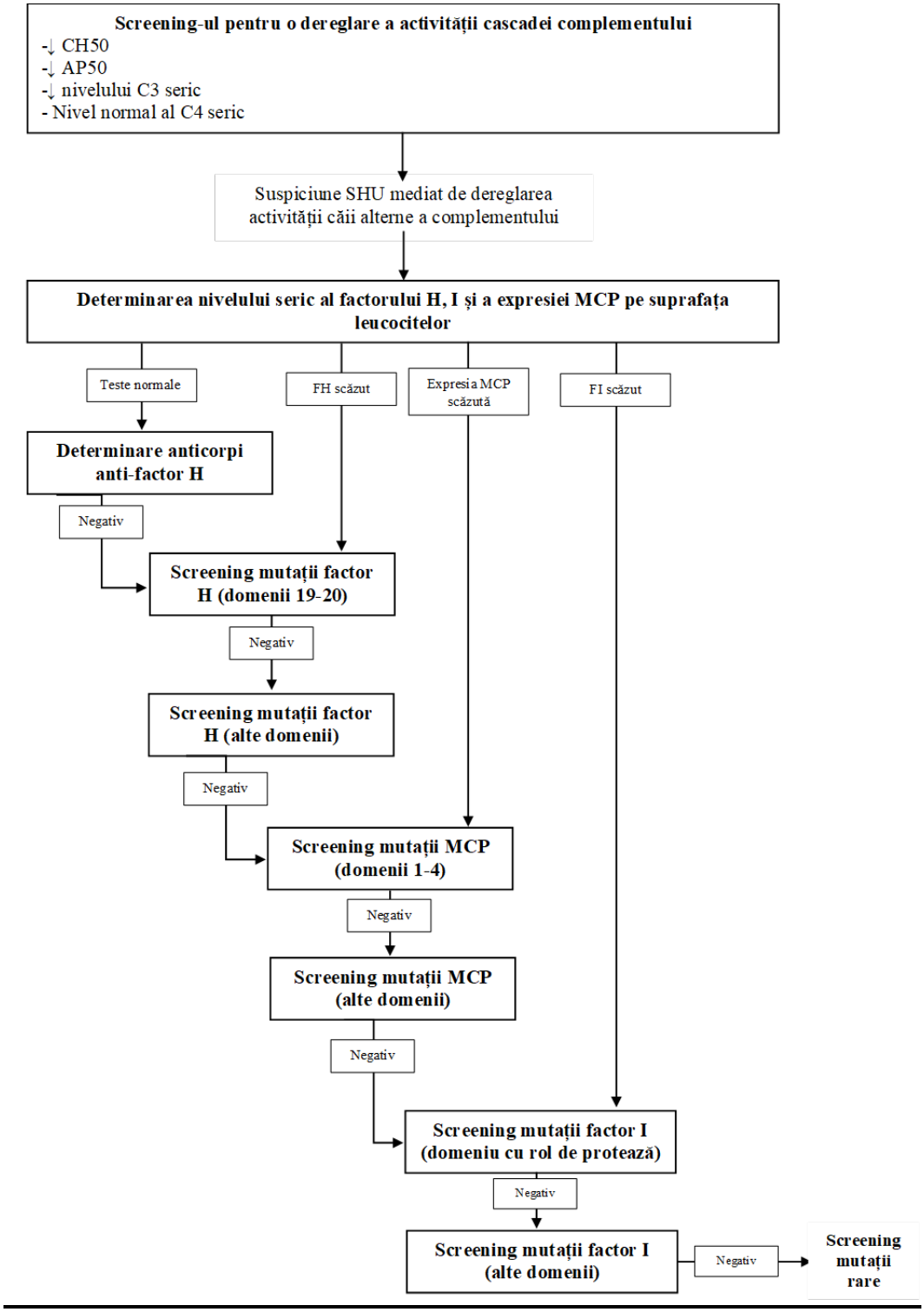



**Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement.** Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei 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<br>• Prezența unei mutații patogenice<br>• Prezența unei mutații de tip "*gain-of-function*" | • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal |
| Risc moderat<br>• Pacienți fără mutație identificată<br>• Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă<br>• Prezența unei mutații izolate a factorului I<br>• Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H | • Profilaxia cu ravulizumab este indicată |
| Risc scăzut<br>• Mutație izolată a MCP<br>• 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. 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 acuității 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.<br>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).<br>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.<br>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.<br>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.<br>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. Indicația terapeutică:

Sindroame febrile periodice

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

- Sindroame periodice asociate cu criopirină

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

  - Sindromul Muckle-Wells (MWS)
  - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat 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:

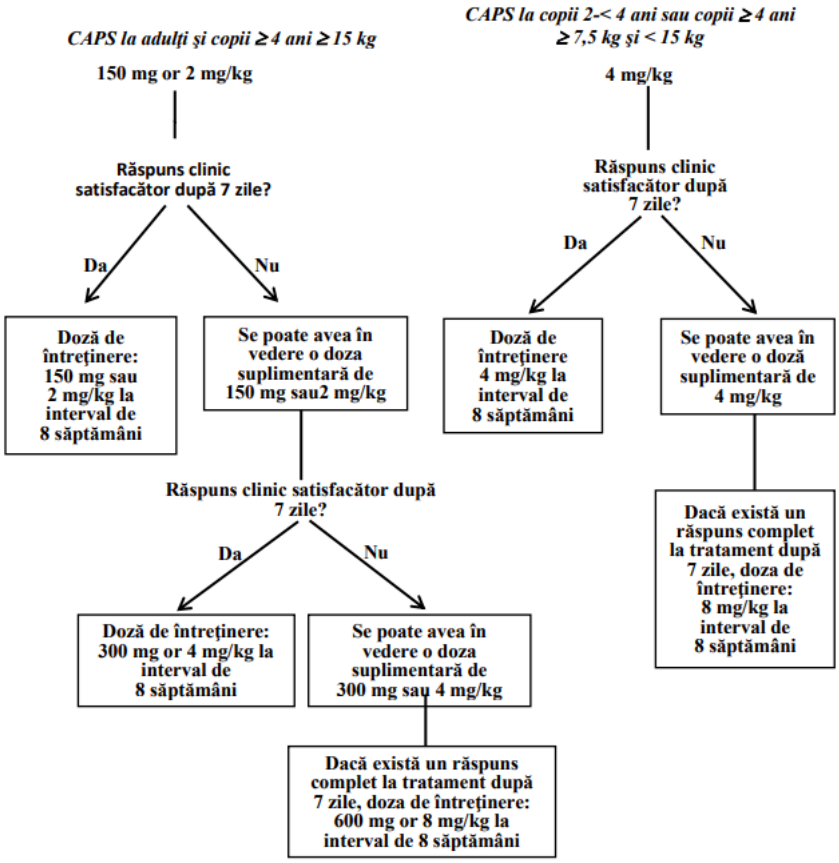
- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și ≤ 40 kg

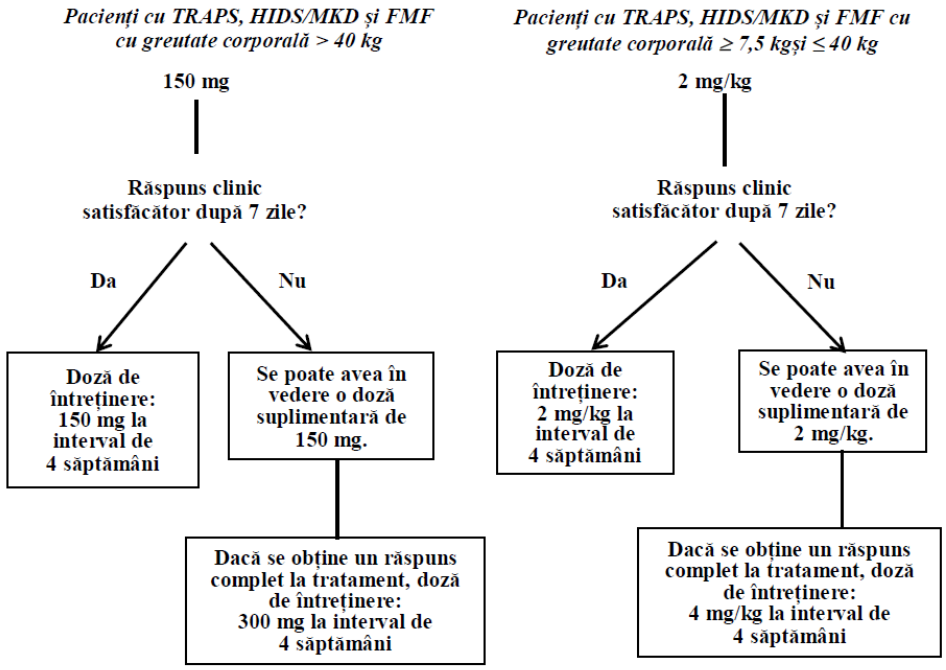
Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.

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.

**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<br>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<br>Raport normal al FLC şi<br>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.<br>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.<br>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

Considerații 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. *<u>Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.</u>***

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 și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 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 (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. ***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***

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 | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 30 x $10^9$/l | 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. <u>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)</u>***

## V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

**<u>Se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu lenalidomida.</u>**

**<u>Pacienţi cu insuficienţă renală</u>**

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<br>(30 ≤ Clcr < 50 ml/minut) | 10 mg, o dată pe zi[1] |
| Insuficienţă renală severă<br>(Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă) | 7,5 mg o dată pe zi[2]<br>15 mg, la fiecare două zile |

| | |
|---|---|
| Insuficienţă renală în stadiu final (IRSF)<br>(Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă) | 5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă. |

[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 și 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<br>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<br>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<br>Zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile | > 75 ani<br>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<br>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<br>Raport normal al FLC si<br>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<br>Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si<br>≤ 5% PC în MO |
| VGPR | Proteina M decelabila prin imunofixare în ser si urina, dar nu prin electroforeza sau<br>Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus<br>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.<br>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.<br>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%.<br>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 poziţiei 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:

**Tehnica de administrare:**

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. La pacienţii copii şi adolescenţi:**

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

**Modalităţi de prescriere:**

- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie,** medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;
- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi se recomandă continuarea terapiei cu acelaşi tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;

**Tratament:**

**A. Doze:**

**1. Pacienţi adulţi:**

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată şi criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

**2. <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.
  - <u>Toxicitate hepatică</u>:
    - 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

**<u>Monitorizarea tratamentului</u>**:

- 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<br><br>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<br><br>Raport normal al FLC şi<br><br>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<br><br>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<br><br>Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus<br><br>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.<br><br>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.<br><br>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%.<br><br>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 şi Precauţii:**

a) Contraindicaţii utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauţii utilizare nintedanibum:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung
- Tratamentul cu Nintedanib se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.

b) Contraindicaţii utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi
- Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

**Prescriptori**

Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant şi poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

**Modalităţi de prescriere:**

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.

Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant.

Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

**Anexa Nr. 1**

**Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară** (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică
   - Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
   - Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)
   - Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural
   - Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă
   - Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal
   - Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
   - Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)
   - Predominanţa subpleurală şi bazală
   - Opacităţi de tip reticular de mică amploare
   - Opacităţi de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
   - Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic
   - Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere
   - Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)
   - Predominanţa leziunilor de tip "geam mat"
   - Micronoduli centorolobulari sau profunzi

- Opacităţi de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare

**Anexa Nr. 2**

**Criterii histopatologice** pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică :
   - aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală
   - distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
   - prezenţa de focare fibroblastice
   - absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:
   - aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic

     ŞI
   - absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

     SAU
   - aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată
   - fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze
   - unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ:
   - Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
   - Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).”

**DCI** RITUXIMABUM (original și biosimilar)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM**

**(original şi 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:** Iniţierea 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 $\geq$ 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. 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.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

- Consimţământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

**II. Principii terapeutice în BII**

1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.
2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii)

**III. Tratamentul standard**

**1. <u>Colita ulcerativă:</u>**

a. **Preparatele 5-ASA** (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 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. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

**IV. Tratamentul biologic (agenti biologici si alte produse de sinteză ținte)**

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, upadacitinib):

**1. Boala Crohn:**

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard 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 activa sau colită ulcerativă activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au incetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau in 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:**

- Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:
  - la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
  - la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
  - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg 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

- **Infliximab - original şi biosimilar**
  - la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de intretinere.

- **Vedolizumab**
  - La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
  - pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
  - În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 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.

- **Ustekinumab**
  - Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
|---|---|
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 520 mg - 4 flacoane |

- **Tofacitinib**
  - Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de 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

- **Upadacitinib**
  - Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
  - La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
  - Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
  - Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală , o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
  - La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu 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 inițiat la pacienți 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 menținere 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 si 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>** - 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 exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **Upadacitinib**
  - Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
    - 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 in 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 tratamentului 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 specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la 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.”

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1], ABATACEPTUM**[1], TOCILIZUMABUM**[1], GOLIMUMABUM**[1]**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

**I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă** în tratamentul cu blocanţi de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):

**1. <u>Vârsta şi greutate</u>:**

1.1. pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumab subcutanat;
1.2. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab intravenos;
1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

**2. <u>Prezenţa uneia dintre formele active de boală</u>**

Se defineşte ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. **AIJ cu cel puţin 3 articulaţii** cu mobilitate diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu **uveită** indiferent de numărul de articulaţii, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenţionale.
2.2. **AIJ poliarticulară** sau cu formă oligoarticulară extinsă care afectează in evolutie 5 sau mai multe articulații.

2.3. **Artrita asociată cu entezita**: prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;

- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienţii din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.
2.4. **Artrita psoriazică**: artrită şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.
2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulaţii însoţită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni şi însoţită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupţie eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie şi/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită şi/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include şi cazurile cu febră şi cel puţin 2 manifestări sistemice persistente şi care (deşi au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

**3. <u>Pacientul se află într-una dintre următoarele situaţii</u>:**

3.1 Persistenţa manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2 Indiferent de forma de incadrare initiala o artrita activa (articulație tumefiată și/sau cu mobilitate diminuată, dureroasă la mișcare şi presiune) restanta în ciuda tratamentului cu metotrexat/sulfasalazină și a 3 administrări de CST intraarticular (evaluare la minim o luna de la ultima administrare).
3.3. Pacientul a prezentat reacţii adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.
3.4. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

**4. Pentru formele sistemice şi poliarticulare, <u>reactanţi de fază acută</u>**: VSH > 20 mm/h sau PCR ≥ 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

**5. <u>Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice</u>:**

- infecţii active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);;

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);

**<u>Confirmarea absenţei infecţiei TB şi cu virusurile hepatitice B şi C.</u>**
Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

**a. Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). 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 poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**b. Hepatitele virale**

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, 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 AIJ poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

## II. Schema terapeutică cu agenţi biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.
Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienţii cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.
- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroiliitei evidenţiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**. Doza, la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abatacept trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:
- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.
- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligo-articulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

**Doze şi mod de administrare:**
Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:
- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat
- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.
- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară
a. Intravenos:
- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat
- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca **monoterapie** în cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.

**III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici**

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:
   a) ≥ 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   b) ≥ 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):
   a) ≥ 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   b) ≥ 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
   c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:**

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. 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;
1.2. 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;
1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
1.4. 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;
1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;
1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
1.10. pierderea calităţii de asigurat;
1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:
2.1. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
2.2. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like.

## V. Precauţii

1. Vaccinări.
1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.
1.2. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.
1.3. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum şi dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).
1.4. În concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:
- pulse-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze $\geq$ 2 mg/kg/zi sau $\geq$ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;

- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina ≥ 2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina ≥ 1 - 3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida ≥ 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

## VI. Medici curanţi şi medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.
Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Oradea, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Naţional pentru Sănătatea Mamei şi Copilului "Alessandrescu-Rusescu" Bucureşti; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Craiova; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sfânta Maria" Iaşi; Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Ţurcanu" Timişoara.
Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

**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 poziției 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 $\leq$ 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA $\leq$ 14;
- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA $\leq$ 28;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu cel 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);
- pacienţi cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de

obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);

- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 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, insuficienţă 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] ŞI SINTETICI ŢINTIŢI: 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, particularitațile 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 iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. *Hepatitele virale*
Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic/ sintetic 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 asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

informații demografice și generale despre pacient;

diagnosticul cert de SA;

istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

antecedente semnificative și comorbidități;

starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);

BASDAI, ASDAS;

nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

alte teste de laborator relevante;

evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);

justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

preparatul biologic/ sintetic 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 $\leq$ 2,6 = remisiune:
- DAS28 > 2,6 şi $\leq$ 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 întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.
Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

**B. Clasa 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 | | | | |
| Indurație | | | | |
| Descuamare | | | | |
| subtotal parţial | | | | |
| factorul A | | | | |
| factor corecţie | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |
| Subtotal | | | | |
| PASI | | | | |

| leziuni | | fără | | marcate | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E | eritem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| I | 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 şi 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) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | |
| Infecţie TBC* | - testul cutanat tuberculinic sau<br>- 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,) şi PGA≤2<br>- 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<br>sau<br>- 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<br>Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog<br>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:<br>dietă ¯| oral ¯| insulină ¯| | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice<br>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<br>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:<br>dietă \|¯\| oral \|¯\| insulină \|¯\| | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice<br>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

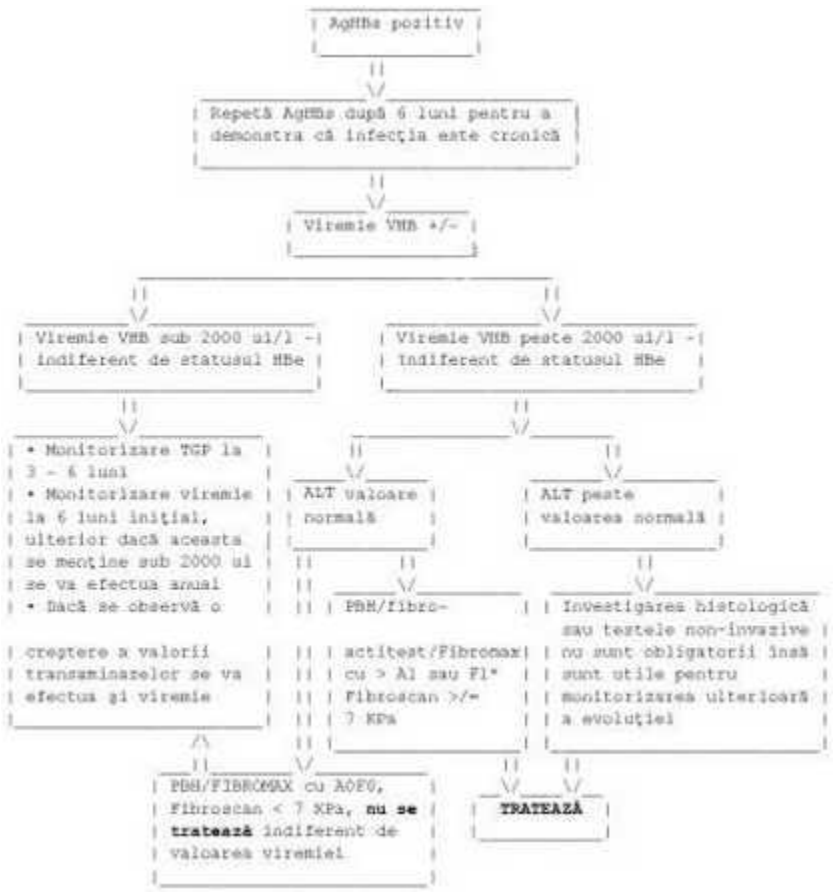
**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă

- **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<br>− 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.<br>− rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir<br>− 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

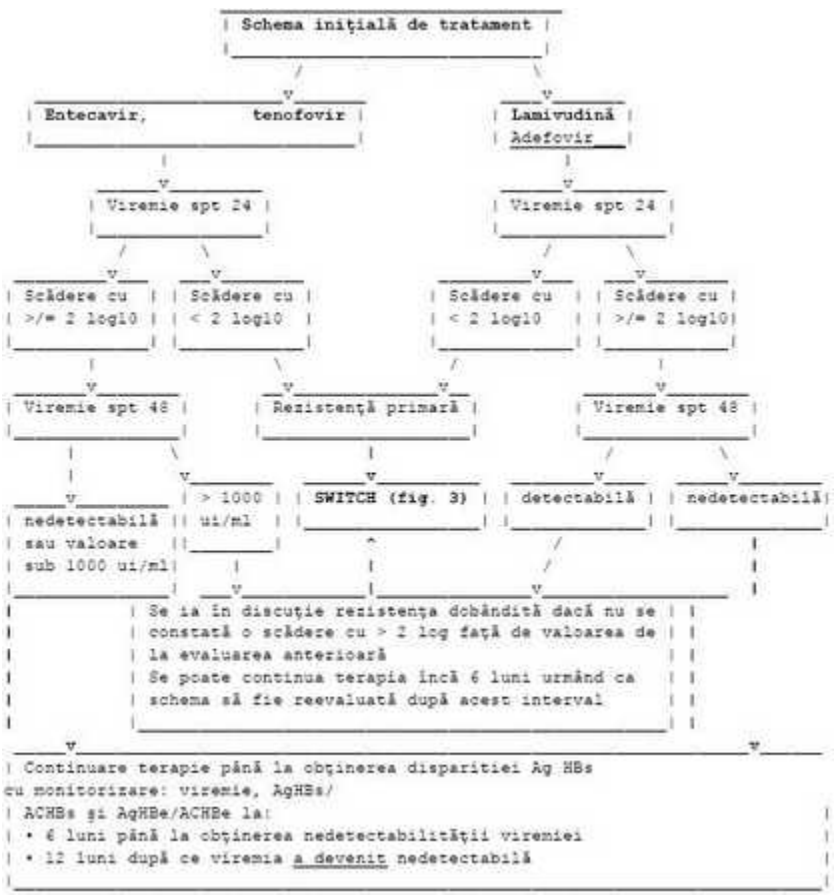
Această evaluare va cuprinde:
- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

- 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.

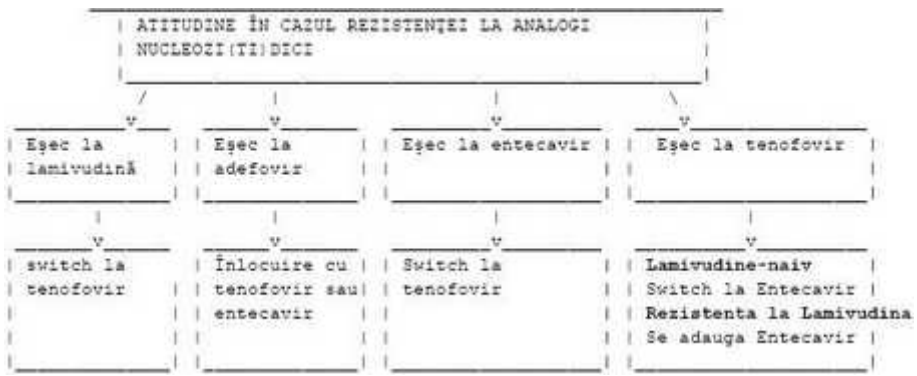
**Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)**

**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<br>• viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie |
| **Răspuns serologic** | • seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe pozitivi<br>• 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**

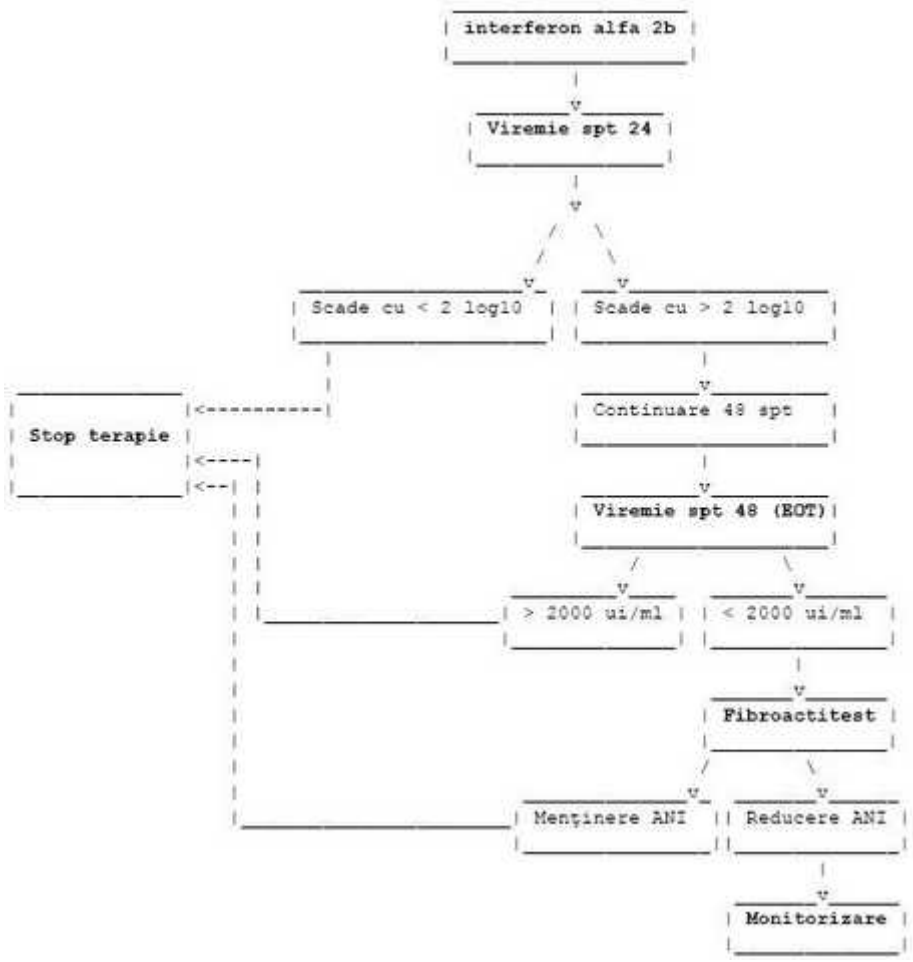
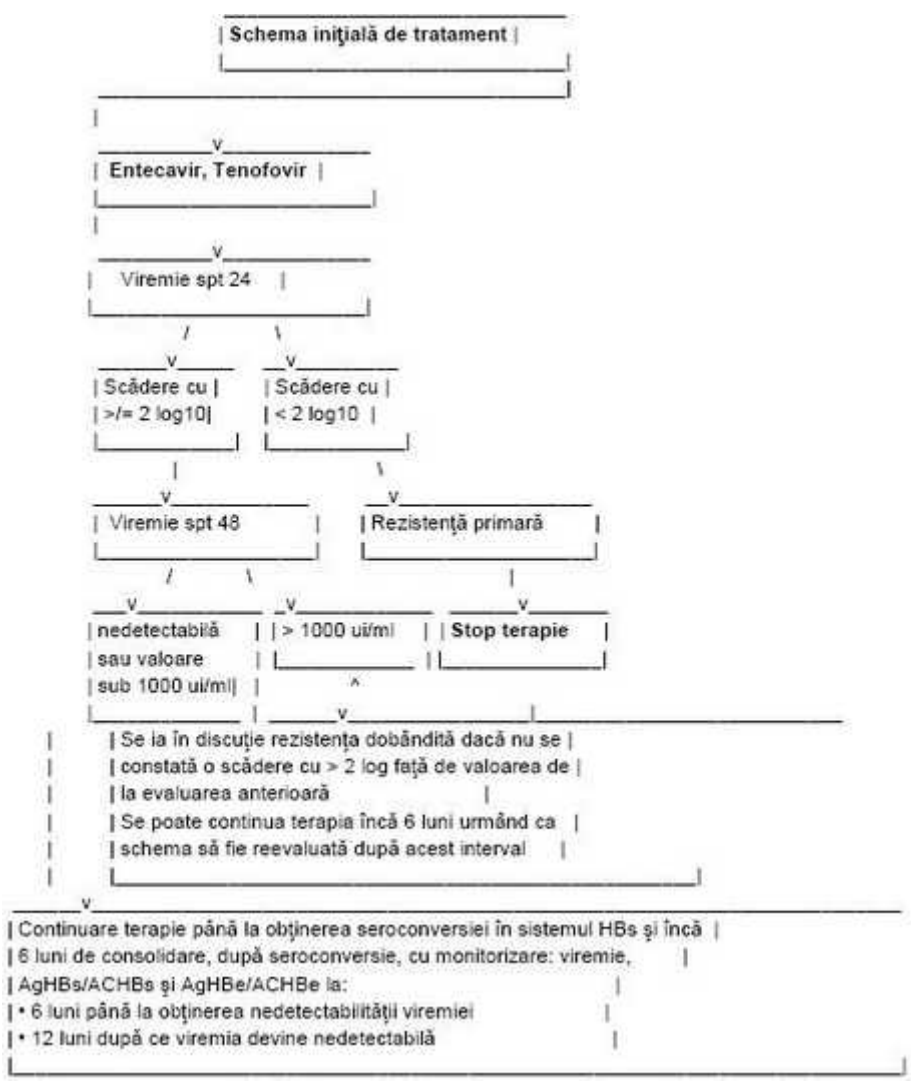

interferon alfa 2b
Viremie spt 24
Scade cu < 2 log10
Scade cu > 2 log10
Stop terapie
Continuare 48 spt
Viremie spt 48 (EOT)
> 2000 ui/ml
< 2000 ui/ml
Fibroactitest
Menţinere ANI
Reducere ANI
Monitorizare

**Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**




În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

## 9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

**Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon**

În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi

## 9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

## 9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

## 9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC

## 9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV

**Criterii de includere în tratament:**

- ca la monoinfecţia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

### 9.6.1. Tratament doar pentru VHB

**Schema de tratament**

- **Interferon standard α-2b**
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/$m^2$/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

### 9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

**Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV**

### 9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

**Criterii de includere în tratament:**

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

### 9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

## 9.7. COINFECŢIE VHB + VHD

**Criterii de includere în tratament:**

- biochimic:
- ALT >/= 2 x N.
- virusologic:
- AgHBs pozitiv;
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;
- ARN - VHD pozitiv.

- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

**Schema de tratament**

- **Interferon standard α-2b**
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/$m^2$/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

## 9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

## 10. Pacienţi cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei.
- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

### 10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcţia renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

### 10.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

#### 10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică

- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

### 10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

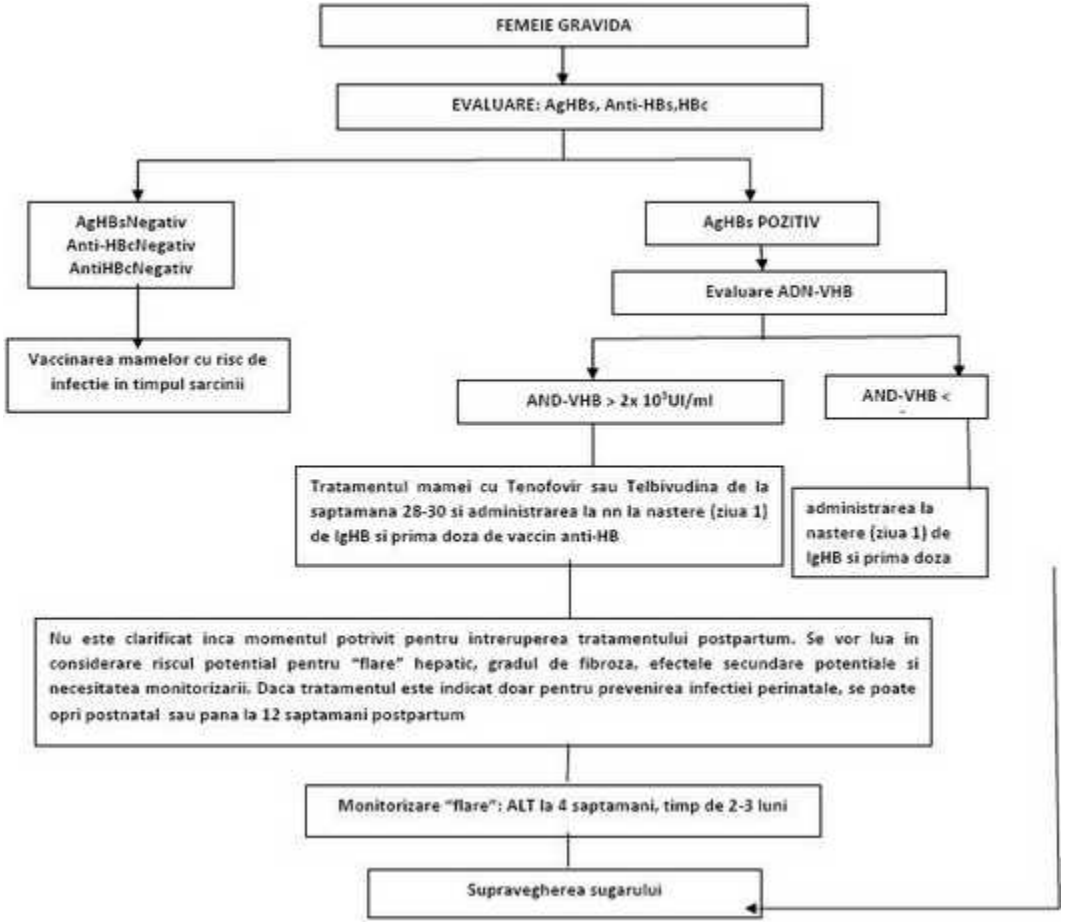
- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

## 11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;
- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăţilor tratamentului în timpul graviditătii, 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.

## DCI: COMBINAȚIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAŢII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM**

**I. Indicaţii:**

Combinaţia naproxen + esomeprazol este indicată la adulţi în tratamentul simptomatic al pacienţilor cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă cu risc de apariţie a ulcerului gastric şi/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezenţa a cel puţin unui factor de risc gastro-intestinal.

**II. Criterii de includere:**

Factorii de risc pentru complicaţiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârsta > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mica), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecţia cu Helicobacter Pylori.

**III. Criterii de excludere**

- Combinaţia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanţele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienţi sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronşic, urticarie sau reacţii alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficienţă hepatica severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficienţă renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir şi nelfinavir

**IV. Tratament**

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

**V. Monitorizare**

Pacienţii trebuie strict monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

**VI. Prescriptori:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

**OSTEOPOROZA – ACIDUM ALENDRONICUM**; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM(Prolia)**; TERIPARATIDUM**(original si biosimilar)**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M)**

*Nota: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) si DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate si nu se prescriu in cadrul Programului national de boli endocrine – tratamentul medicamentos al pacientilor cu osteoporoza*

## I.INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşterea riscului de fractură.

Incidenţa fracturilor este de 2 – 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de șold apar la bărbați, iar incidența fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de șold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.

Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creșterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficiență ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de șold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficiență de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere și imobilizare

Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulantele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului și agoniștii hormonilor care eliberează gonadotropina.
Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creștere, cu consecințe majore asupra stării de sănătate a populației vârstnice care are un important impact asupra calității vieții pacienților pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social și economic.
Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă in:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Imbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticați cu osteoporoză

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinanților acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cat si pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbţiometria dual㠠cu raze X). Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviaţii standard faţă de media adultului tânăr de acelaşi sex

**Definiția OMS a osteoporozei**

| | |
|---|---|
| Normal | Scor T>-1 DS |
| Osteopenie | Scor T intre -1 si -2,5DS |
| Osteoporoză | Scor T≤-2,5DS |
| Osteoporoza severa sau instalata | Scor T≤-2,5DS cu fractură de fragilitate |

**Stratificarea pacientilor în funcție de riscul de fractura**- metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică:

**Risc foarte crescut** de fractură au pacienții cu:
- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel putin 12 luni de la initierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T< -3 DS (la nivelul coloanei lombare, 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.

**Risc crescut** de fractură au următorii pacienți: femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și unul din următorii factori de risc:
- fractură de fragilitate 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)

**Risc scăzut** de fractură au pacienții femei în postmenopauză sau barbati peste 50 de ani:
- fără fracturi
- cu scor T > - 2,5 DS și probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

**Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:**
- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste
- Toate femeile aflate în postmenopauză:
    - Cu antecedente de fracturi de fragilitate

- Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic
- În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)

- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervențiile farmacologice:
  - Greutate corporală redusă (indice de masă corporală <20 kg / m2)
  - Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
  - Antecedente familiale de fractură osteoporotică
  - Menopauză precoce
  - Fumatul actual
  - Consumul excesiv de alcool
- Osteoporoză secundară
- Bărbați peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:
- Măsuri generale privind exercițiul fizic şi prevenția căderilor
- Nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D; in cazul afectarii functiei renale (pacienti peste 65 de ani, IRC moderata sau severa) este recomandat inlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
- Tratament farmacologic.

## II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT IN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

### 1. CRITERII DE INCLUDERE

a) Pacienţi (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
b) Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold

c) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț
d) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură majora osteoporotica (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezența unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut) **.**

**Factorii de risc inclusi in calculatorul FRAX sunt urmatorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate si pe pagina FRAX (**https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro)

| **Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)** | **Caracteristici** |
|---|---|
| Vârsta | >40 ani |
| Sexul | |
| IMC (indice de masă corporală) | Calculat în baza înălțimii (cm) şi a greutății corporale (kg) |
| Istoric familial de fractură de şold | Fractura de şold la unul dintre părinţi |
| Fractura de fragilitate în antecedente | Inclusiv fractura vertebrala la radiografie |
| Tratament cu glucocorticoizi | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent |
| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |
| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent |

| | |
|---|---|
| Consumul de alcool | Mai mult sau egal 3 unităti pe zi |
| Osteoporoza secundară | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

FRAX® estimeaza o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majoră (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului si factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau tabelele diponibile pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf
Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul țării noastre ( anexa 1 ).

**Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie** pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):

- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
    - Determinarea DMO prin DXA
    - Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf ) interpretarea acestuia va face în contextul caracteristicilor țării noastre (vezi anexa 1)

- hemoleucograma completă
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrarii glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică
- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.

**Evaluări complementare** (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:

- TSH, fT4
- Parathormon seric
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului
- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

## 2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţi la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici – conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

## III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:

- **Bifosfonați**: alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici**: teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub forma de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)
- **Anticorpi monoclonali**: Denosumab(Prolia)

Calciul din dietă și suplimentar, precum și vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

**Terapii antirezorbtive**: bifosfonatii, denosumab(Prolia), estrogenii, STEAR, SERM
**Terapie anabolică**: teriparatidul

**Teriparatidul și denosumabul(Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.**

**Schema de administrare** este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcție de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat dupa Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):1-12).

| | **Risc scăzut** | **Risc crescut** | **Risc foarte crescut** |
|---|---|---|---|
| **Măsuri dietetice, calciu, 5lendro D** | Optimizarea statusului calciului și vitaminei D | Optimizarea statusului calciului și vitaminei D | Optimizarea statusului calciului și vitaminei D |
| **Exerciții fizice** | Exerciții fizice adecvate | Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor | Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor |
| **Tratament** | Modificări ale stilului de viață<br>Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM | Terapie antirezorbtivă (bifosfonați, denosumab (Prolia)[1]) | Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia)[1], zoledronat, 5lendronate, risedronat)/<br>Terapie anabolică (teriparatidul[1]) urmată de antirezorbtiv osos |

[1]Denosumab (Prolia) și teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

## IV. CONTRAINDICAȚII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei

## V. ATENȚIONARI ȘI PRECAUȚII

**Osteonecroza de mandibula** (ONM) definită ca prezența osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătății.
Factorii de risc includ afecțiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare și igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu agenti anti-rezorbtivi (bifosfonați, denosumab).

**Fractura atipica de femur** (FAF) definită ca fractura subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaților pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menționat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depășește cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 – 5 ani cu bifosfonaţi, pacientul este re-evaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu re-evaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase și creșterea riscului de fractură, situație în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.
Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieţii unui pacient.
După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonați, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase și a eficacității anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienții trebuie trecuți pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

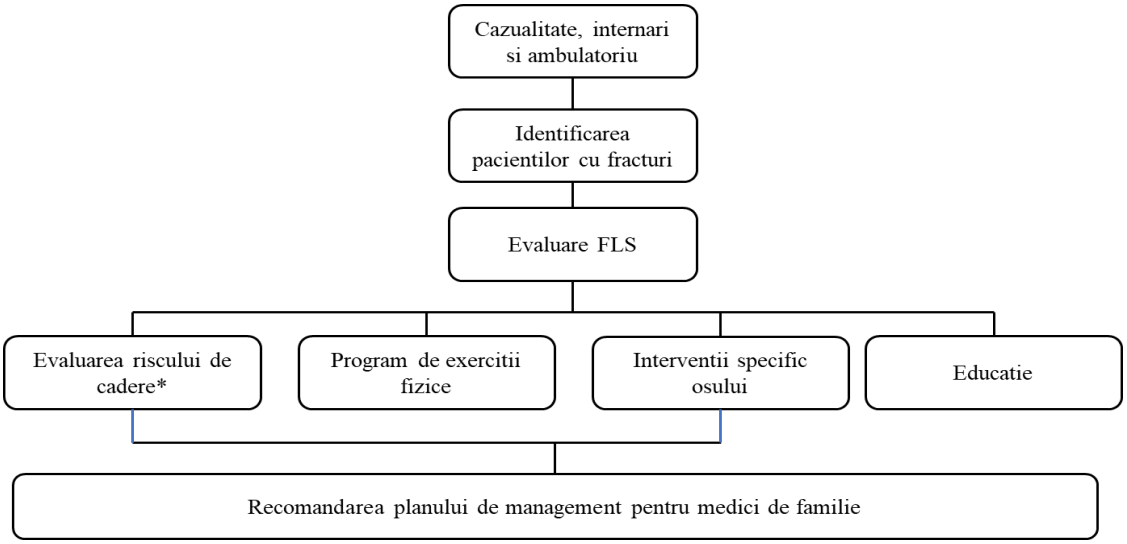
Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor intitiati pe tratament cu agenţi terapeutici antiosteoporotici in cadrul programul national de boli endocrine –vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- **evaluare DXA la 1-2 ani** sau în funcție de decizia medicului curant, de preferat pe același aparat
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire și tratament multidisciplinare ( denumite în continuare Fracture Liaison Services – FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei și programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare și gestionare a femeilor și bărbaților în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze și în România, deoarece majoritatea pacienților care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare și tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic și integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare și necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistență primară, departamentul de ortopedie și traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog, etc.




## VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condiţiile ineficienţei terapeutice definite ca:

- apariția unei fracturi de fragilitate după cel puțin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel inițial, cu pierdere de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin

evaluări seriate DXA ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC –least significant changes –modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianţe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

## VIII. MEDICI PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului pentru pacientii inrolati in Programul national de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza acest program.Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum si combinatii (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie si pe sublista B din anexa la HG nr 720/2008 republicata cu modificarile si completarile ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe baza de recomandare medicală (in baza scrisorii medicale), situatie in care pacientul **nu mai beneficiaza de aceste medicamente in cadrul Programului national de boli endocrine.**


1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women**. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46.
3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622.


## Anexa 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** |

”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM**

## I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul simptomatic al spasticității după accident vascular cerebral la adulți.

## II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT:

Tolperisonul este un medicament care acţionează asupra sistemului nervos central. Este indicat pentru tratamentul tonusului musculaturii scheletice crescut patologic după un accident vascular cerebral la adulţi.

## III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII:

- Pacienţii care suferă de insuficienţă renală sau hepatică severe
- Pacienții care au alergie la tolperison, la medicamente care conţin eperison sau la oricare dintre celelalte componentele menționate în prospectul medicamentului
- Pacienții care suferă de Miastenia gravis
- Pacienții care alaptează.

## IV. TRATAMENT

Deşi tolperisonul este un compus cu acţiune centrală, potenţialul său de sedare (scădere a atenției) este mic. În cazul administrării concomitente cu alte relaxante musculare cu acţiune centrală, trebuie luată în considerare reducerea dozei de tolperison.

Comprimatele se administrează după mese, cu un pahar de apă. Consumul insuficient de alimente poate reduce efectul tolperisonului.

Dozele recomandate sunt de:

- 1-3 comprimate 50 mg tolperison de trei ori pe zi
- 1 comprimat 150 mg tolperison de trei ori pe zi

## V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Tolperisonul poate **crește efectele unor medicamente**, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolderodina (utilizată pentru tratamentul incontinenței urinare), venlaxflaxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție – ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale (durerii în piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace) și perfenazina (antipsihotic).
- Tolperisonul **măreşte efectul acidului niflumic**; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.
- *Reacţii de hipersensibilitate*

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienţei după punerea pe piaţă a medicamentelor care conţin tolperison au fost reacţii de hipersensibilitate. Reacţiile de hipersensibilitate au variat de la reacţii uşoare la nivelul pielii la reacţii sistemice severe (de exemplu şoc alergic).

Se pare că femeile, pacienţii mai în vârstă sau cei trataţi concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacţii de hipersensibilitate. De asemenea, pacienţii cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecţiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronşic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în acelaşi timp de infecţii virale sunt supuşi unui risc mai mare de a prezenta reacţie alergică la acest medicament.

**Primele semne ale hipersensibilităţii sunt: înroşire a feţei, erupţie trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respiraţie şuierătoare, respiraţie dificilă, cu sau fără umflare a feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului, dificultate la înghiţire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.**

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

**Insuficienţă renală**
Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei rinichilor şi a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.

**Insuficienţă hepatică**
Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.

## VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care dezvoltă insuficiență renală sau hepatice severe, sau reacții alergice pe perioada tratamentului cu tolperison.

## VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tolperisonum trebuie iniţiat de către un medic in specialitatea neurologie, medicină fizică şi de reabilitare si poate fi continuat si de medicul de familie in dozele si pe durata mentionate in scrisoarea medicală.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)**

## I. Indicaţii:

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul iniţiat cu bifosfonaţi sau care au intoleranţă sau contraindicaţie la bifosfonaţi.

## II. Criterii de includere

**A.** Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani şi care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. a.au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult
b. b.au scor T< = –2 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos

| **Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)** | **Caracteristici** |
|---|---|
| Vârsta | > 65 ani la femei |
| Menopauza precoce | Ultima menstruaţie înainte de 40 de ani * |
| IMC (indice de masă corporală) | < 20 Kg/m2 |
| Tratament cu glucocorticoizi | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici > = 7,5 mg/zi prednison sau echivalent |
| Consum de alcool | Minim 3 unităţi/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))* |
| Istoric familial de fractură de şold | Fractura de şold la unul dintre părinţi* |
| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent * |
| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |
| Oteoporoza secundara | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatica cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

* factori de risc care se vor proba pe baza declaraţiei pacientului

**B.** Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi;

**C.** Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. a.apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia
b. b.pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie duală cu raze X), > = 5% la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la > = 1 an

**D.** Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care, la momentul iniţierii tratamentului cu denosumab, respectau indicaţia compensată şi unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

**E. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză tratati anterior cu terapie anabolizanta**

**III. Iniţierea tratamentului** (documente/investigaţii):

a. Dacă este cazul, DXA şold şi/sau DXA coloană. În condiţiile imposibilităţii măsurării DMO la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius)
b. Imagistică - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
c. Tratament anterior pentru osteoporoză;
d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigaţii necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

**IV. Doze şi mod de administrare**
Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecţii subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a braţului.

Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) şi vitamină D (800-1000 UI/zi) în cazul suficienţei de vitamină D şi al unei funcţii renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, şi se administrează metaboliţi activi ai vitaminei D la cei cu funcţie renală afectată, la indicaţia medicului curant.

**V. Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. (lista excipienţi: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

**VI. Alte precauţii şi recomandări**
a. Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficienţă renală severă), în decurs de două săptămâni după doza iniţială.
Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.
b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul iniţial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va creşte.
c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanenţă osoasă mare, pentru a evita creşterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

**VII. Monitorizare**
a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;
b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori
Iniţierea şi continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică şi de reabilitare.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)**

**1. Indicația terapeutică(face obiectul unui contract cost volum):**

Denosumab (Xgeva) este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (*fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale* sau *intervenție chirurgicală la nivel osos*) la adulți cu afecțiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezenta determinărilor secundare osoase).

**2. Criterii de includere:**

- Vârstă **peste 18 ani**;
- **ECOG 0-2**, însă medicamentul poate fi prescris in situații particulare, pentru ***pacienți cu ECOG 3-4***, la care beneficiul tratării uneia dintre indicațiile mai sus menționate, depășește eventualele riscuri.
- **diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase** secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).

**3. Criterii de excludere/întrerupere:**

- Hipocalcemie netratată, **severă**
- Leziuni de **chirurgie dentară / orală nevindecate** sau alte leziuni inflamatorii sever la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii / riscuri – este ***mai mult o atenționare decât un criteriu de excludere***).
- **Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă** sau la oricare din **excipienți** - afecțiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranță la fructoză.
- **Sarcină** sau **alăptare**
- Pacienții la care se suspicionează o ***fractură femurală atipică*** trebuie luată în considerare ***întreruperea tratamentului cu denosumab*** si obligatoriu va urma o ***evaluare multidisciplinara***, medic curant oncolog împreună cu, cel puțin, medici specialiști ortopedie si radioterapie.

**4. Durata tratamentului:**

**Indefinit**, atâta timp cat raportul beneficiu / risc este favorabil.

Progresia bolii de baza (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie sa reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrata si la pacienții care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.

**5. Modalitate de administrare:**

Doza recomandată este de **120 mg** administrată sub forma unei **injecții subcutanate unice**, o dată ***la fiecare 4 săptămâni*** la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului**. Suplimentarea cu** cel puțin ***500 mg calciu*** și ***400 UI vitamină D*** zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.

6. **Monitorizare:**
   - **<u>Imagistic:</u>** prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)
   - **<u>Biologic</u>**: cel puțin ***hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalina, creatinina*** – se recomanda a fi efectuate lunar, înainte de fiecare noua administrare a denosumab. Orice alta analiza va fi efectuata in funcție de aprecierea si la recomandarea medicului curant.
   - **<u>Evaluare stomatologica</u>**: ***inițial***, înainte de inițierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic – la recomandarea medicului curant (***la 3 – 6 sau 12 luni, in funcție de particularitățile pacientului respectiv si evoluția afecțiunii oncologice***)

Iniţierea tratamentului/unei cure noi de tratament ***trebuie întârziata la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate***.

In evaluarea riscului pentru dezvoltarea **Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar** trebuie luați în considerare următorii ***factori de risc***:

- prezenta cancerului,
- comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecţii),
- fumatul,
- tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
- radioterapie la nivelul capului şi gâtului,
- igienă orală precară,
- boală periodontală,
- proteză mobilă ajustată incorect,
- afecţiuni dentare preexistente,
- proceduri dentare invazive (cum ar fi extracţiile dentare).

Posibilitatea apariției **osteonecrozei canalului auditiv extern** trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecţii cronice la nivelul urechii.

7. **Prescriptori:** Iniţierea tratamentului si continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.”

**DCI BUROSUMABUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM**

## INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și **formele genetice** de rahitism hipofosfatemic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

**Burosumab** este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)2 vitamina D.

**Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum):** Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți.

## A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA PACIENȚII ÎNTRE 1-17 ANI

### 1.A) Scopul tratamentului la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni diformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

### 1.B) Scopul tratamentului la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

### 1.A) Tratamentul la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1) **Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere** (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin**), care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de rahitism hipofosfatemic,** definite conform anexelor 1–3.

2) **Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).**

   Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

   (1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);
   (2) transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatemic sau osteomalacie indusă tumoral;
   (3) coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatemic;
   (4) coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

3) **Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):
   (1) Viteză de creștere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională,

   și/sau

   (2) Persistența modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3),

   și/sau

   (3) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic,

   și/sau

   (4) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni).

Sau:

**3') Intoleranța/reacțiile adverse** ale terapiei convenționale:

(1) Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături),

și/sau

(2) Apariția nefro-calcinozei.

Sau:

**3'')Lipsa de aderență** la terapia convențională, în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab**

*(* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)*

a) **criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab).
b) ** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului(RSS), conform anexei 3.
c) *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab.
d) *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani.
e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecționate.

f) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL.

**1.B) Tratamentul la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere**

1.B.1 Continuarea tratamentului la pacienții cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioda de crestere și al căror tratament a fost inițiat conform protocolului prezent.

Sau

1.B.2. Pacienți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

(1) Statură mică, istoric de deformări ale membrelor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii).
(2) Criterii biologice:
   (a) Hipofosfatemie,
   (b) Calcemie normală/low normal,
   (c) Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*),
   (d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase ,
   (e) Valori normale/ușor crescute ale PTH,
   (f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,
   (g) Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D,
   (h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.

(3) ±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).
(4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranță la terapia convențională,

Sau

(4') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale,

Sau

(4'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)**

a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)

c) ecografie renală

d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab

e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore

f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecționate

g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,

h) ortopantomogramă la adolescentii cu abcese dentare recente.

**SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)**

**Considerații generale**

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

**Doze**

Doza inițială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg**.**

**Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:**

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință*) pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

**) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

## PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

Paraclinic și explorări complementare

| | 3 luni | 6 luni | Anual |
|---|---|---|---|
| Fosfatemia | **la 14 zile** după inițiere și la fiecare modificare a dozei;<br>**la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament;<br>**la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive) | | |
| Calcemie | + | | |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină în spotul de urină | + | | |
| Fosfatază alcalină | + | | |
| PTH | + | | |
| 1,25 $(OH)_2$ D | | + | |
| 25OHD | | | + |
| Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi) | | | + sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped) |
| **Ecografie renală** | | în primul an de tratament | după primul an de terapie |
| Consult stomatologic | | + | |
| Consult ortopedic | | | + sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | deformărilor la evaluări clinice periodice |

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

**CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1-17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB**

**I. Evaluarea și reevaluarea pacienților** se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic.

**II. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:**

**A. La pacienții cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creștere**

În cursul primului an de terapie
- îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni

**B. La pacienții de maxim 17 ani al căror schelet si-a încheiat etapa de creștere**
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină

**III. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii**
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

**PRESCRIPTORI**:

**După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei)** pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

## B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULȚI

### SCOPUL TRATAMENTULUI

La adulți, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

### CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1. Continuarea tratamentului la adulți cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost inițiat conform protocolului.

Sau

2. Adulți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

   a. Statură mică, istoric de deformări ale membrelor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii)

   b. **Criterii biologice**
      - Hipofosfatemie
      - Calcemie normală/low normal
      - Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
      - Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
      - Valori normale/ușor crescute ale PTH
      - Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
      - Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 $(OH)_2$ vitamina D
      - Valoare crescută/la limita superioară a FGF23

   c. **±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX)**

   d. **Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase
   sau
   d') Intoleranță la terapia convențională
   sau
   d'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)**

a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)
b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
c) ecografie renală
d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab
e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecționate
g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,
h) ortopantomogramă la adulții cu abcese dentare recente

**SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)**

**Considerații generale**

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

**Doze**

Doza inițială recomandată la adulți este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză *

---

**) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

**Reducerea dozei**

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

**PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB**

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere – la 6-12 luni

Paraclinic și explorări complementare

| | 3 luni | 6 luni | Anual |
|---|---|---|---|
| Fosfatemia | **la 14 zile** după inițiere și la fiecare modificare a dozei;<br>**la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament;<br>**la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive) | | |
| Calcemie | + | | |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină | + | | |
| Fosfatază alcalină | + | | |
| PTH | + | | |
| 1,25 $(OH)_2$ D | | + | |
| 25OHD | | | + |
| **Ecografie renală** | | | + |
| Consult stomatologic | | | La nevoie |
| Consult ortopedic | | | + sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice |

- Ecografie cardiacă dacă apare HTA
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

**CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB**

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariția de noi psedofracturi

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului:
- Complianță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

**PRESCRIPTORI:**

**După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei)** pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

**Anexa 1**
**CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF**
- Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.
- Statură mică
- Mers cu baza de susținere largă
- Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada micii copilării

**Anexa 2**
**CRITERII BIOLOGICE DE RHF**
- Calcemie normală/low normal
- Hipofosfatemie
- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline
- Valori normale/ușor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 $(OH)_2$ vitamina D

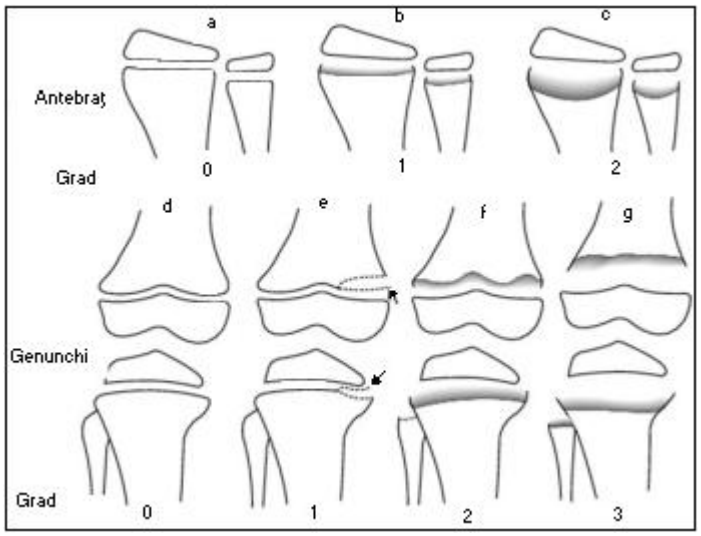
*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

**Rata de reabsorbție a fosfatului = 1 - (Ur Ph x PlCr)/(UrCr x PlPh)) X 100**

## Anexa 3

**CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).**

| | |
|---|---|
| **Definiție grad rahitism radius și ulnă** | |
| 0 | Platou de creștere normal, fără semne de rahitism |
| 0,5 | Hiperlucența marginii metafizei, fără neregularități sau deformări |
| 1 | Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă |
| 1,5 | Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare |
| 2 | Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate |
| Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim = 4 puncte) | |
| **Definiție grad rahitism femur și tibie** | |
| 0 | Platou de creștere normal, fără semne de rahitism |
| 1 | Hiperlucența parțială, marginea netă a metafizei vizibilă |
| 2 | Hiperlucența parțială, dispariția marginii nete a metafizei |
| 3 | Hipertransparență completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală |
| Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de ½ din suprafața platoului | |
| Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte) | |




”

**DCI ACIDUM HIALURONICUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM**

Boala artrozică include un *grup heterogen de afecțiuni*, care prezintă simptome și semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular și modificări osoase hipertrofice marginale. *Procesul patogenic afectează întreaga articulație:* cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar și musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficiență a întregii articulații. Artroza constituie principala cauză de limitare a activităţii cotidiene, dar şi de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate şi societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilităţii, iar 25% dintre aceştia nu-şi pot îndeplini nici măcar activităţile cotidiene, boala afectând major calitatea vieţii pacienţilor suferinzi de artroză.

Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă și este principală cauză de deficit funcțional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulația femuro-patelară cât și articulația tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulației tibio-femurale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulației, fiind ameliorată de repaus.

Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilității secundare artralgiei și ameliorarea calității vieții.

## I. Indicația terapeutica :

Acidul hialuronic cu administrare intraarticulara este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durata a durerii, la pacientii adulti.

## II. Criterii de includere:

pacienți adulti diagnosticați cu gonartroză, care prezinta durere articulara semnificativa.

## III. Criterii de excludere:

- stadiile avansate de gonartroză, cu indicatie chirurgicala
- afecțiuni reumatismale inflamatorii active, interesand articulatia genunchiului
- infecții cutanate sau de parti moi la nivelul genunchiului, infectii articulare, stări septice,
- alte leziuni cutanate la nivelul genunchiului
- tratament anticoagulant
- tratament cu acid hialuronic intraarticular în ultimele 6 luni.

## IV. Tratament (doze, mod de administrare)

Conţinutul unui flacon (20 mg/2 ml) sau al unei seringi pre-umplute (20 mg/2 ml) trebuie injectat strict intrarticular la nivelul genunchiului afectat, o dată pe săptămână, timp de 5 săptămâni consecutiv(1 ciclu de tratament=5 administrari), utilizându-se o tehnică aseptica de injectare. Ciclul de tratament poate fi repetat la intervale de cel puţin 6 luni.

Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză si examinat cu atenţie, pentru a exclude infecţiile bacteriene.

Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecţie, evitând orice activitate fizica dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienţii îşi pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.

## V. Contraindicatii

Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienţii preparatului.

## VI. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfăşoare în condiţii de asepsie, pentru evitarea apariţiei infecţiei la locul de injectare. O atenţie specială trebuie acordată în cazul pacienţilor cu semne de infecţie în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariţiei artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluţia este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conţin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezenţa acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administrati intra-articular.

## VII. Monitorizarea tratamentului

Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficientei terapeutice si aparitia unor efecte adverse.

## VIII. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Absenta beneficiului terapeutic (ameliorarea de durata a durerii articulare asociate gonartrozei) dupa primul ciclu de tratament cu acid hialuronic intraarticular impune intreruperea tratamentului.

## IX. Prescriptori

Tratamentul cu acid hialuronic administrat intraarticular se prescrie si se administreaza de catre medicii din specialitatile reumatologie, medicina fizica si reabilitare, ortopedie.”

**DCI ATALUREN**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN**

## I. INDICAŢII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienţilor ambulatorii cu vârsta de 2 ani şi peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutaţie de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienţii cu DMD, fără mutaţie nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

**Pacienţilor, părinţilor sau tutorilor legali (în funcţie de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere şi excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului**

## II. CRITERII DE INCLUDERE*)

- VÂRSTA: pacienţi cu vârsta ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezenţa unei mutaţii nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 paşi fără sprijin);
- CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii /părinţii sau tutorii au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienţii peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

## III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani;
- GREUTATEA: sub 12 kg;
- DIAGNOSTIC: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutaţie nonsens (aceştia nu trebuie să primească ataluren);
- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care şi-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 paşi fără sprijin);
- CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienţi/părinţi, tutori a consimţământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

## IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puţin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

- Capacitate vitală forțată <30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienţilor se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienţii trebuie să vină în continuare la cel puţin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;
- Renunţare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacţiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

## V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineaţa, a doua la prânz şi a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineaţă şi cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz şi cea de seară şi de 12 ore între doza de seară şi prima doză din ziua următoare.

Pacienţii pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt trataţi conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineaţa, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz şi de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obţinerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informaţiile privind concentraţia (concentraţiile) de substanţă din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obţinerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

| Interval de greutate corporală (kg) | | Număr de plicuri | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Dimineaţa | | | Prânz | | | Seara | | |
| | | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg |
| 12 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 17 | 20 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 24 | 26 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 27 | 31 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 32 | 35 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 36 | 39 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 40 | 44 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 45 | 46 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 47 | 55 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 56 | 62 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 63 | 69 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 70 | 78 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 79 | 86 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| 87 | 93 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 94 | 105 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 106 | 111 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 112 | 118 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 119 | 125 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |

**Mod de administrare:**

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obţine o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conţinut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puţin 30 ml

de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferinţa pacientului. Pacienţii trebuie să ia doza în întregime.

## VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

**La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:**

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL şi trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială (anexa 1).

**Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:**

- **Luna a 3-a şi a 9-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;**
- **Luna a 6-a şi a 12-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.**

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fişei clinice de monitorizare (Fişa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
    - creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;
    - tensiunea arterială sistolică şi distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;
    - Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare): cu determinarea capacității vitale forțate (FVC)
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

## VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie, cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii şi adulţi.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fişa clinică iniţială (anexa 1)**.
2. Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienţii cu vârsta mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de

Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENŢIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul şi va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulaţiei timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacţie alergică la medicaţie - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicaţiei - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză şi va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunţa imediat Centrul de Expertiză.

**Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti - Clinica Neurologie (pentru pacienţii ajunşi la vârsta adultă).

**Dosarul de iniţiere a tratamentului va conţine următoarele documente:**

- datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toţi bolnavii să fie luaţi în evidenţă la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);
- bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutaţie nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutaţie genetică nonsens, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;
- evaluarea capacităţii de deplasare a pacientului (conform fişei de evaluare iniţială din Programul Naţional DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică şi cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică şi diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

**Anexa Nr. 1**

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

**Fişa clinică de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker**

| | |
|---|---|
| **Nume** | |
| **Prenume** | |
| **Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Diagnostic** | **☐ Distrofie musculară Duchenne (DMD)**<br>**☐ Distrofie musculară Becker (DMB)**<br>**☐ Distrofie musculară formă intermediară (DMI)**<br>**☐ Necunoscut/altele (detaliere)*)** |
| **Adresa** | |
| **Telefon, e-mail** | |
| **Nume, prenume mama** | |
| **Nume, prenume tata** | |
| **Fraţi (nume, prenume, vârstă)** | |
| **Surori (nume, prenume, vârstă)** | |
| **Arbore genealogic** | |
| **Antecedente heredocolaterale de boală musculară** | **☐ Pozitive (detaliere)**<br>**☐ Negative** |
| **Antecedente personale fiziologice** | |
| **DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)** | **☐ Mers independent achiziţionat la vârsta de (luni): .....**<br>**☐ Dezvoltare cognitivă în prezent: ☐ N; ☐ Anormală**<br>**☐ Limbaj receptiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal**<br>**☐ Limbaj expresiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal**<br>**☐ Comportament în prezent: ☐ N; ☐ Anormal** |
| **Vârsta la diagnostic** | |
| **Instituţia unde a fost diagnosticat** | |

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment

## ISTORIC ŞI INFORMAŢII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

| Caracteristici clinice | DA | NU |
|---|---|---|
| Deficit muscular | | |
| Hipertrofie musculară | | |
| Mers pe vârfuri | | |
| Mialgii/crampe | | |
| Mioglobinurie | | |
| Disfuncţii cognitive | | |
| Întârziere în DPM | | |
| CK crescute, asimptomatic | | |

| | | |
|---|---|---|
| Complicaţii la anestezie | | |
| Diagnostic prenatal | | |

- status-ul tratamentului cortizonic:
  - ☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
  - ☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
  - ☐ niciodată
  - ☐ necunoscut
- afectare cardiacă
  - ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
  - ☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
  - ☐ cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
  - ☐ da, tot timpul
  - ☐ da, parte din timp
  - ☐ nu
- ventilaţie invazivă
  - ☐ da, tot timpul
  - ☐ da, parte din timp
  - ☐ nu
- primeşte medicaţie cardiacă
  - ☐ da (detaliere la sfârşitul documentului)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
  - ☐ da (la vârsta de .....)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
  - ☐ da (detaliere)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
  - ☐ poate merge independent în prezent
  - ☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
  - ☐ nu
  - ☐ o parte din timp (de la vârsta de .....)
  - ☐ tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
  - ☐ da, în prezent (numele medicamentului .....)
  - ☐ nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
  - ☐ niciodată
  - ☐ necunoscut

## DATE CLINICE ŞI EXAMEN CLINIC GENERAL

| Caracteristici clinice | Valoare |
|---|---|
| Greutate (kg) | |
| Înălţime (cm) | |
| Perimetru cranian (cm) | |

| | |
|---|---|
| TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc corticoterapie | |

## I. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

| **Umeri şi membre superioare (Scala Brooke)** | **DA** | **NU** |
|---|---|---|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului | | |
| 2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori | | |
| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |
| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |
| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă | | |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale | | |
| **Şolduri şi membre inferioare (Scala Vignos)** | | |
| 1. Merge şi urcă scările fără ajutor | | |
| 2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor | | |
| 3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor<br>Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |
| 4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările | | |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările | | |
| 6. Merge doar cu ajutor | | |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |
| 8. Este imobilizat la pat | | |

## II. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

| **Manevră (unitate de măsură)** | **Rezultat** |
|---|---|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |
| Aleargă 10 metri (secunde) | |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) | |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |
| Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor.... /....) (Anexa 3) | |
| Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3) | |

**) această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului

***) se va efectua numai la pacienții nonambulatori

## EXAMEN PSIHOLOGIC

| | |
|---|---|
| QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor) | |
| Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |
| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |
| Tulburare de învăţare | |
| Tulburări de comportament (DA/NU) | |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |
| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

***) se va menţiona tipul testului efectuat;

**TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)**

**ANALIZE UZUALE**

| Analiza | Valoare | Analiza | Valoare |
|---|---|---|---|
| CK | | Cistatina C | |
| GOT | | Colesterol total | |
| GPT | | LDL colesterol | |
| Uree serică | | HDL colesterol | |
| Creatinină serică | | Trigliceride | |

**TESTE GENETICE**
- ca prim test diagnostic: |_| DA; |_| NU
- ca al doilea test diagnostic: |_| DA; |_| NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei:

**BIOPSIE MUSCULARĂ**
- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): |_| DA; |_| NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): |_| DA; |_| NU
- muşchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muşchi)
- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

**REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ** (dacă s-a efectuat)
- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

**EVALUARE CARDIACĂ**
- EKG:
  |_| normal
  |_| anormal (detaliere):.....
  |_| Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
  |_| normală
  |_| anormală
  |_| fracţia de ejecţie a VS (valoare):
  |_| Data efectuării:

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE**
- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare):
  |_| capacitate vitală
  |_| volum expirator forţat: ……..%
  |_| Data efectuării:

**EVALUARE RUDE**
- **FRATE/FRAŢI (dacă este cazul):**
  |_| Clinică
  |_| CK

☐ Genetică

**- SORĂ/SURORI (dacă este cazul)**
☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

**- MAMA**
☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**
- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

**ALTE TRATAMENTE**
- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primeşte tratament: .....

☐ .....

**A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Naţional:**
☐ DA ☐ NU

**A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:**
☐ DA ☐ NU

**SE RECOMANDĂ:**
**ATALUREN - doza:**
**Medic centru de expertiză:**
**Semnătură, parafă:**
**Data completării Fişei de iniţiere:**

**Anexa Nr. 2**

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....
Departamentul/Secţia/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

**Fişa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren**

**Tip evaluare**
**Medic curant [ ] 3 luni, [ ] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ....) ....**
**Centrul de expertiză [ ] 6 luni [ ]12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...**

| | |
|---|---|
| **Nume** | |
| **Prenume** | |
| **Data naşterii** | |

| | |
|---|---|
| **(ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Diagnostic clinic** | ☐ **Distrofie musculară Duchenne (DMD)**<br>☐ **Distrofie musculară Becker (DMB)**<br>☐ **Distrofie musculară formă intermediară (DMI)**<br>☐ **Necunoscut/altele (detaliere)*)** |
| **Adresa** | |
| **Telefon, email** | |
| **Nume, prenume mama** | |
| **Nume, prenume tata** | |
| **Vârsta la diagnostic** | |
| **Data iniţierii tratamentului cu Ataluren** | |

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment

**EXAMEN CLINIC GENERAL** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Caracteristici clinice | Valoare |
|---|---|
| Greutate (kg) | |
| Înălţime (cm) | |
| Perimetru cranian (cm) | |
| TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie | |

**INFORMAŢII CLINICE NECESARE** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:
  - ☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
  - ☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
  - ☐ niciodată
  - ☐ necunoscut
- afectare cardiacă
  - ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
  - ☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
  - ☐ cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
  - ☐ da, tot timpul
  - ☐ da, parte din timp
  - ☐ nu
- ventilaţie invazivă
  - ☐ da, tot timpul
  - ☐ da, parte din timp
  - ☐ nu
- primeşte medicaţie cardiacă
  - ☐ da (detaliere la sfârşitul documentului)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
  - ☐ da (la vârsta de .....)
  - ☐ nu
  - ☐ necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
  |_| da (detaliere)
  |_| nu
  |_| necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
  |_| poate merge independent în prezent
  |_| nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
  |_| nu
  |_| o parte din timp (de la vârsta de .....)
  |_| tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
  |_| da, în prezent (numele medicamentului .....)
  |_| nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
  |_| niciodată
  |_| necunoscut

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| **Umeri şi membre superioare** | **DA** | **NU** |
|---|---|---|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului | | |
| 2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori | | |
| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |
| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |
| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă | | |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale | | |
| **Şolduri şi membre inferioare** | | |
| 1. Merge şi urcă scările fără ajutor | | |
| 2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor | | |
| 3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor<br>Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |
| 4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările | | |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările | | |
| 6. Merge doar cu ajutor | | |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |
| 8. Este imobilizat la pat | | |

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ** (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| **Manevră (unitate de măsură)** | **Rezultat** |
|---|---|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |
| Aleargă 10 metri (secunde) | |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) | |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |
| Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor ... /....) | |

**) această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului

## EXAMEN PSIHOLOGIC

| | |
|---|---|
| QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor) | |
| Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |
| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |
| Tulburare de învăţare | |

| | |
|---|---|
| Tulburări de comportament (DA/NU) | |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |
| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

***) se va menţiona tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

**TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar)** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

**ANALIZE UZUALE** (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Analiza | Valoare | Analiza | Valoare |
|---|---|---|---|
| CK | | Cistatina C | |
| GOT | | Colesterol total****) | |
| GPT | | LDL cholesterol****) | |
| Uree serică | | HDL cholesterol****) | |
| Creatinină serică | | Trigliceride****) | |

****) se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu ataluren

**EVALUARE CARDIACĂ** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:
  - ☐ normal
  - ☐ anormal (detaliere): .....
  - ☐ Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
  - ☐ normală
  - ☐ anormală
  - ☐ fracţia de ejecţie a VS (valoare):
  - ☐ Data efectuării:

**Notă:**

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariţia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete şi nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienţii care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creşterii în greutate şi al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenţie chirurgicală majoră şi intraoperator (EKG)

**EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcţie de intelect şi cooperare):
  - ☐ capacitate vitală
  - ☐ volum expirator forţat: .....%

□ Data efectuării:

| **Evaluarea Ambulatorie North Star** |
|---|

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

**ALTE TRATAMENTE**

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primeşte tratament: .....

□ .....

**SE RECOMANDĂ:**

**[ ] Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:**

**[ ] Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

**Medic centru de expertiză/secţie/ambulatoriul de specialitate:**

**Semnătură, parafă:**

**Data completării Fişei de monitorizare:**

**Anexa 3**

| | |
|---|---|
| Nume:<br><br>Data nasterii: | Data:<br><br>Examinator: |

| Activitate | 2 | 1 | 0 | Scor |
|---|---|---|---|---|
| **1. Sta** | Sta vertical, linistit si simetric, fara compensare (cu calcaiele plate si picioarele in pozitie neutra ) pentru minim 3 secunde | Stand linistit, dar cu un anumit grad de compensare (…pe varfuri sau cu picioarele abduse sau cu fundul blocat in afara/soldul flectat, etc) pentru minim 3 secunde | Nu poate sta linistit sau independent, are nevoia de support (chiar minim) | |
| **2. Merge** | Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat | Mers persistent sau obisnuit pe varfuri, incapabil sa ruleze consistent | Pierderea mersului independent – poate folosi orteze de genunchi-glezna-picior sau merge pe distante scurte cu asistenta | |
| **3. Se ridica de pe scaun** | Capabil sa se ridice in picioare, pastrand bratele pliate. Pozitia de plecare este cu soldul si genunchii la 90°, picioarele pe podea/ sprijinite pe o cutie step | Cu ajutor din partea coapselor/ impins in scaun/ intoarcere pe burta sau pozitii de start modificate prin largirea bazei | Incapabil | |
| **4. Sta pe un picior - drept** | Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde | Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc | Incapabil | |
| **5. Sta pe un picior - stang** | Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde | Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc | Incapabil | |
| **6. Urca pe cutia step – cu dreptul** | Pas in fata – nu are nevoie de suport | Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| **7. Coboara de pe cutia step – cu dreptul** | Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere | Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| **8. Urca pe cutia step – cu stangul** | Pas in fata – nu are nevoie de suport | Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| **9. Coboara de pe cutia step – cu stangul** | Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere | Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| **10. Ridica capul** | In decubit dorsal, capul trebuie sa fie ridicat pe linie mediana. Barbia se misca catre piept | Capul este ridicat, dar prin flexie laterala sau fara flexia gatului (protractie) | Incapabil | |
| **11. Se ridica in sezand** | Incepe in decubit dorsal – poate folosi o mana/ brat pentru a se impinge | Folosrste doua brate/ se trage de picioare sau se intoarce catre podea | Incapabil | |
| **12. Se ridica de pe podea** | Nu se evidentiaza manevra Gower | Manifesta cel putin una din componentele manevrei Gower descries – in special se intoarce catre podea si/sau foloseste mana (mainile) pe picioare | a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelot, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil | |

| Activitate | 2 | 1 | 0 | Scor |
|---|---|---|---|---|
| **13. Sta pe calcaie** | Sta clar doar pe calcaie cu ambele picioare in acelasi timp (se accepta | Flecteaza soldul si ridica doar antepiciorul | Incapabil | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | sa se miste cativa pasi pentru pastrarea echilibrului) | | | |
| **14. Sare** | Cu ambele picioare in acelasi timp, paraseste solul simultan | Picioarele unul dupa altul (evita) sau nu realizeaza complet desprinderea cu ambele picioare in acelesi timp | Incapabil | |
| **15. Sare pe piciorul derpt** | Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol | Capabil sa indoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea | Incapabil | |
| **16. Sare pe piciorul stang** | Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol | Capabil sa indoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea | Incapabil | |
| **17.Alearga (10 m)** | Ambele picioare parasesc solul (fara faza se dublu sprijin in timpul alergarii) | „Alergare Duchenne” / mers rapid | Merge | |
| **TOTAL = / 34** | | | | |

**Timpul RFF (de ridicare de la podea): ____, ___**

**Timpul de alergare/ mers pe 10m: ____, ___**

**Note:**

## Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

| Nume: | Data testarii: _ _ / _ _ / _ _ _ _ |
|---|---|
| **Performanta Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) – Fisa de lucru** | |

**Bratul preferat (folosit la toate testarile):** ☐ **Drept** ☐ **Stang**

**Extensia cotului ROM: Drept: Stang: exp.: complet = 0° contractura 10° = -10°**

**Supinatie ROM: Drept:** ☐ Complet ☐¾ ☐½ ☐¼ **Stang:** ☐ Complet ☐¾ ☐½ ☐¼

**Itemul de intrare A – incepeti cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare. Incercuiti scorul pentru fiecare item.**
**NU INCLUDETI IN SCORUL TOTAL**

| Item | Descriere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **A** | **Item de intrare** | Nicio functie utila a mainii | Poate folosi mana pentru a tine pixul sau pentru a ridica o moneda sau pentru a conduce un scaun rulant electric. | Poate ridica 1 sau 2 maini la gura dar nu poate ridica un pahar ce contine o greutate de 200g la gura. | Poate ridica paharul de plastic ce contine o greutate de 200g la gura folosind 1 sau 2 maini. | Poate ridica simultan ambele brate (la inaltimea umarului cu sau fara compensare) adica cotul indoit sau in extensie. | Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin indoirea coatelor (scurtand circumferinta miscarii/ folosind muschii accesori) | Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc commplet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului. |

**Pentru itemul A:** Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, incepeti cu itemul 1- pe aceasta pagina
Un scor de 1, 2, incepeti cu itemul 7 de pe pagina 2

## Nivel inalt: regiunea umarului

| Item | Descriere | 0 | 1 | 2 | Scor |
|---|---|---|---|---|---|
| **1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus** | **Abductia umerilor, ambele brate deasupra capului** „Ridica-ti bratele prin lateral deasupra capului – incearca sa mentii coatele intinse” | Incapabil | Poate ridica simultan ambele brate **deasupra capului** doar prin flexia coatelor (**cu** compensare) | Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc commplet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului. | |
| **2** | **Ridica ambele brate la inaltimea umarului (coatele la inaltimea umarului)** ,,Ridica-ti bratele la nivelul umerilor” | Incapabil | Poate ridica ambele brate la inaltimea umarului, fie una cate una, fie cu coatele indoite (**cu compensare**) | Ppoate ridica ambele coate la inaltimea umarului fara compensare | |
| **3** | **Flexia umarului la inaltimea umarului (fara greutati)** ,,Intinde mana si atinge mana mea” | Incapabil | Capabil, **cu** compensare | Capabil, **fara** compensare | |
| **4** | **Flexia umarului la inaltimea umarului cu o greutate de 500g** ,,Intinde-ti mana si atinge mana mea” | Incapabil | Capabil sa ridice greutatea de 500g **cu compensare** | Capabil sa ridice greutatea de 500g **fara compensare** | |

**Anexa 4**

**FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAŢIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD)**
**privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient /părinte/tutore legal al copilului ..... cu **CNP** .....diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conţine substanţa activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentraţii, fiecare conţinând 125 mg, 250 mg şi 1000 mg de substanţă activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale şi propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcţia musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienţilor cu vârste de 2 ani şi peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariţia unei anomalii a unei proteine din muşchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcţionarea adecvată a muşchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcţionale şi ajută la funcţionarea corespunzătoare a muşchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacţii adverse după ce ia Translarna:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greaţă, vărsături. Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, ameţeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipaţie, diaree, flatulenţă, regurgitaţie, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupţii cutanate, dureri de braţe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvenţă anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): creşteri ale concentraţiilor de lipide din sânge, creşteri ale rezultatelor testelor funcţiei renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienţi.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte

tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecţie intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acţiune al altor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecţie. Acestea pot afecta funcţia renală a copilului.

Spuneţi medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteţi în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:
- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice şi/sau al infecţiei cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecţii severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esenţială la adulţi
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna şi medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale. Medicul va analiza concentraţiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul şi trigliceridele) şi funcţia renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Translarna, am obligaţia de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni şi apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză

Duchenne, şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutaţie non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - aşa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi în REGULAMENTUL de organizare şi funcţionare a Comisiei de Experţi a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului naţional de boli rare.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacităţii de deplasare - menţinută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

**Sunt de acord să respect condiţiile de includere în Sub-Programul Naţional de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea iniţierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).**

**Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi asistenta medicală privind modul de administrare.**

Data:
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:

Pacient

Semnătura:

Medic curant:

Semnătura:

Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura

**DCI NUSINERSENUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM**

## I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

## II. INDICAŢII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

## III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale al tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii

### A. Pacienţi cu AMS Tip I

#### a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătăţirea funcţiei motorii şi/sau menţinerea funcţiei motorii precum şi ameliorarea funcţiei respiratorii care implică o îmbunătăţire funcţională relevantă (evitarea necesităţii ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi calităţii vieţii copilului.

#### b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existenţa a cel puţin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienţi cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situația în care pacientul a avut tratament cu nusinersen și acesta a fost întrerupt iar, dupa 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutățire semnificativă a funcției motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare,

mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere si nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) tratamentul poate fi reintrodus.

**B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II şi Tip III</u>**

**a. Obiectivele tratamentului**

Ameliorarea relevantă a funcţiei motorii şi respiratorii care implică îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleţie homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existenţa a cel puţin 2 copii a genei SMN2;
- pacienţi simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor $\leq$ 54 puncte la măsurarea funcţiei motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienți care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE, dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere si nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) acesta poate fi reintrodus.

**Notă:** Se consideră că pacienţii cu un scor HFMSE al funcţiei motorii peste 54 puncte nu necesită tratament şi vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situaţia în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

**C. <u>Pacienţi cu AMS presimptomatici:</u>**

**a. Obiectivele tratamentului**

Realizarea achiziţiilor motorii (susținerea capului, achiziția poziției șezânde fără sprijin și a mersului independent), evitarea necesității suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existenţa a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienții cu 4 copii SMN2 vor fi evaluați la fiecare 3-6 luni și tratați la apariția prinelor semnne clinice

## V. CRITERII DE EXCLUDERE

### A. Pacienţi cu AMS Tip I

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienţi cu mai puţin de 2 copii SMN2,
- pacienţi cu AMS tip 0,
- pacienţi care necesită ventilaţie asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

### B. Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situaţii:

- pacienţi care necesită ventilaţie asistate invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.
- boala în stadii foarte avansate cu scor $\geq$ 47 pe scala funcţională Egen care nu au beneficiu clinic şi nu ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului (pacienţi cu activitate funcţională minimă care necesită asistenţă pentru toate activităţile vieţii cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obţinerii unui beneficiu clinic relevant şi nu se consideră că ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului.

## VI. TRATAMENT

### a. Doze şi algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie iniţiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluţie injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 şi 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreţinere la fiecare 120 de zile.

În situațiile de forță majoră (catastrofe naturale, război, epidemii, etc) sau alte situații excepționale, ținând cont de bunele practici medicale și siguranța pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări și 14 zile (până la maxim 30 de zile) dupa a 4-a administrare (date care se regăsesc în

FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),

- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de inițiere (între dozele 1-3), maximum 7 zile (între dozele 3 si 4) și maximum 30 de zile (perioadă între adminstrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,
- în situațiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni +30 zile, daca a venit cu o intarziere de 30 zile urmatoarea injectare se va face dupa 3 luni.

**b. Mod de administrare**

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncţie lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecţie intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecţia nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecţie sau inflamaţie. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluţie injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

**Măsuri speciale:**

- poate fi necesară sedarea, în funcţie de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienţii cu vârsta mai mică şi la pacienţii cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +\- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea şi administrarea nusinersen conform instrucţiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

**Notă:** Pacienţii trataţi cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declaraţiei de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie).

## VII. CRITERII DE EVALUARE ŞI MONITORIZARE

### A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

**1. Date generale:**

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU

**2. Date despre îngrijirile de suport:**
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă

**3. Teste de laborator:**
Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:
- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului**
**a. Evaluarea funcţiei musculare:**
- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

**c. Alte criterii:**
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă,
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori),
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

**B. <u>Pacienţi cu AMS tip II sau III</u>**
Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienţii vor fi monitorizaţi pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

**1. Date generale:**
- data apariţiei simptomelor,

- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU

**2. Date despre îngrijirile de suport:**
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă

**3. Teste de laborator:**
Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:
- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului**
**a. Evaluarea funcţiei musculare:**
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)
- distanta exprimata in metri obţinuta la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente Scalei Funcționale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC şi FEV1

**c. Alte criterii:**
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

**C. <u>Pacienţi cu AMS presimptomatici</u>**

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1)

**1. Date generale:**

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- examen clinic general și neurologic

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilaţie asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilaţie mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menționat în evoluția pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

## VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

**A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;
3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.
4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul
6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la iniţierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situaţiile următoare:

**a. apare o scădere a funcţiei motorii** (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către profesionişti în sănătate cu experienţă în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuţi).

**b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcţiei motorii** (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secţiunea 2). La aceştia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătăţire a scorului pe Scala HINE secţiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutăţire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului.

În cazul ameliorării, se continuă tratamentul şi se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcţiei motorii faţă de evaluarea anterioară.

**B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III</u>**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Nu se produce o îmbunătăţire de cel puţin $\geq$ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în

considerare suplimentar dacă nu apare o creştere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creştere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcţie de rezultatele obţinute după încă o nouă administrare şi o nouă evaluare la 4 luni.
3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare parţială faţă de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.
4) După 2 ani de la iniţierea tratamentului nu se obţine niciun progres funcţional. În cazul în care apare o înrăutăţire semnificativă a situaţiei motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;
5) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.
6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;
8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.
9) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreste administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

**C. <u>Pacienții cu AMS presimptomatici</u>**

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;
3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului;
4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră);
5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreste administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

## IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialităţile neurologie pediatrică sau neurologie.
Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.
Injectarea intratecală se va face de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

**ANEXA 1**

**FISA EVALUARE INITIALA**
**AMIOTROFIE SPINALA**

**Data:**

**Nume:**

**Prenume:**

**CNP:**

**Tip AMS:**

1. **Date generale:**

**Data apariției simptomelor:**

**Data diagnosticului:**

**Diagnostic genetic**:

- deletie homozigota /mutatie heterozigota compusa gena SMNI
- numar copii SMN2

**Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății**:

**Date antropometrice**: G= L= IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

**Curbele de creștere (WHO)**

- ascendenta/stationara/descendenta

**Respirație paradoxală:**

- DA/NU

**Scolioză**

- DA/UN
- unghi Cobb:

**Interventie chirurgicala pentru scolioza:**

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

**Retractii musculare:**

- DA/NU
- Localizare

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

**Modul de alimentație:**

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

**Fizioterapie respiratorie:**

- DA / NU

**Kinetoterapie**

- DA/NU
- Nr zile/sapatamana

**Dispositive ortotice**

- Da/nu
- Descriere

**Utilizare cough-assist:**

- DA/NU

**Ventilaţie asistată:**

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

**3. Teste de laborator :**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactiva

**4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului**

***a. Evaluarea funcției musculare:***

- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
  - DA/NU
  - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2*
- numarul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith FunctionalMotor Scale - Expanded (HFMSE)*
- numarul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiuea a 2-a (EK 2)
- distanta obtinuta in metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

***b. Evaluarea funcției respiratorii***

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometría (> 4 ani):
  - FVC:
  - FEV1:

***c. Alte criterii:***

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare in ultimele 3 luni:

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni:  NU/DA (de câte ori)

**FISA EVALUARE FOLLOW-UP**
**AMIOTROFIE SPINALA**

**Data:**

**Nume**

**Prenume**

**CNP:**

**Tip AMS:**

**Numar injectare:**

**Reactii adverse :**

- **DA/NU**
- **Descriere**

**1. Date generale:**

**Data apariției simptomelor:**

**Data diagnosticului:**

**Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății**:

**Date antropometrice**: G= L= IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

**Curbele de creștere (WHO)**

- ascendenta/stationara/descendenta

**Respirație paradoxală:**

- DA/NU

**Scolioză**

- DA/UN
- unghi Cobb:

**Interventie chirurgicala pentru scolioza:**

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

**Retractii musculare:**

- DA/NU
- Localizare

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

**Modul de alimentație:**

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

**Fizioterapie respiratorie:**
- DA / NU

**Kinetoterapie**
- DA/NU
- Nr zile/sapatamana

**Dispositive ortotice**
- Da/nu
- Descriere

**Utilizare cough-assist:**
- DA/NU

**Ventilaţie asistată:**
- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

**3. Teste de laborator :**
- Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria
- ASTRUP
- proteina C reactiva

**4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului**

***a. Evaluarea funcției musculare:***
- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
  - DA/NU
  - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numarul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith FunctionalMotor Scale - Expanded (HFMSE)*

- numarul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiuea a 2-a (EK 2)
- distanta obtinuta in metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

***b. Evaluarea funcției respiratorii***

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometría (> 4 ani):
  - FVC:
  - FEV1

***c. Alte criterii:***

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare in ultimele 3 luni:
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

**ANEXA 2**

**Scala dezvoltare motorie pe etape (WHO)**

| **Descriere** | **Da pana in prezent (varsta- an, luna)** | **Niciodata** | **Da, dar a pierdut-o (varsta- an, luna)** |
|---|---|---|---|
| Sustine capul | | | |
| Se rostogoleste | | | |
| Sta in sezut independent | | | |
| Se taraste | | | |
| Mentine ortostatismul cu ajutor | | | |
| Mentine ortostatismul independent | | | |
| Merge cu ajutor | | | |
| Merge independent | | | |

**SCALA CHOP INTEND**

Nume: Diagnostic:
RM: Varsta gestationala:
Data examinarii: Ora examinarii: Timpul de la ultima masa:
Data nasterii: Starea de sanatate actuala: IACRS □ Sonda nazogastrica □ BIPAP □ SHR/zi ____ SHR fara BIPAP la testare ____

| Punct | Pozitie | Procedura de testare | Raspuns evaluat | | Scor | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** Miscarea spontana (extremitatea superioara) | Decubit dorsal | Observat pe parcursul testului<br><br>Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul | Miscarea antigravitationala a umarului (coatele desprinse de suprafata de contact) | **4** | **Stg.**<br><br>**Dr.** | Partea cea mai buna:<br><br>Stare: |
| | | | Miscare antigravitationala active (mana si antebratul desprinse de suprafata de contact) | **3** | | |
| | | | Miscarea articulatiei pumnului | **2** | | |
| | | | Miscarea degetelor | **1** | | |
| | | | Nici o miscare a membrelor | **0** | | |
| **2** Miscarea spontana (extremitatea inferioara) | Decubit dorsal | Observat pe parcursul testului<br><br>Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul | Miscarea antigravitationala a soldului (picioarele si genunchii desprinsi de suprafata de contact) | **4** | **Stg.**<br><br>**Dr.** | Partea cea mai buna:<br><br>Stare: |
| | | | Miscarea antigravitationala de adductie a soldului/ rotatie interna (genunchii desprinsi de suprafata de contact) | **3** | | |
| | | | Miscare activa a genunchilor cu eliminarea gravitatiei | **2** | | |
| | | | Miscarea gleznelor | **1** | | |
| | | | Nici o miscare a membrelor | **0** | | |
| **3** Strangerea cu mana | Decubit dorsal | Forta de strangere: puneti degetul in palma si ridicati pana cand umarul se desprinde de pe suprafata; observati cand copilul slabeste strangerea. Puteti folosi jucarii cu diametru asemenator pentru copiii mai mari. | Mentine strangerea cu mana, cu umarul desprins de pat | **4** | **Stg.**<br><br>**Dr.** | Partea cea mai buna:<br><br>Stare: |
| | | | Mentine strangerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafata) | **3** | | |
| | | | Mentine strangerea, cu antebratul desprins de pe suprafata (cotul sustinut pe suprafata) | **2** | | |
| | | | Mentine strangerea doar fara tractiune | **1** | | |
| | | | Nu poate mentine strangerea | **0** | | |
| **4** Capul in pozitie mediana cu stimulare vizuala * | Decubit dorsal, capul pe linie mediana | Stimularea vizuala este oferita cu ajutorul unei jucarii. Daca capul este mentinut pe linie mediana timp de 5 secunde: Pozitionati capul in rotatie maxima si aplicati stimulul visual pentru a incuraja intoarcerea | Revine de la rotatia maxima pe linie mediana. | **4** | **Stg > Dr.**<br><br>**Dr > Stg.** | Partea cea mai buna:<br><br>Stare: |
| | | | Intoarce capul partial pana la linia mediana | **3** | | |
| | | | Mentine pozitia mediana pentru 5 sec. sau mai mult | **2** | | |
| | | | Mentine pozitia mediana mai putin de 5 secunde | **1** | | |
| | | | Capul cade in lateral, nu incearca sa revina pe median. | **0** | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | capului pe median. | | | | |
| **5** Adductorii soldului | Decubit dorsal, fara scutec | Coapsele flectate si adduse. Picioarele departate la nivelul soldurilor, coapsele paralele, genunchii usor departati. | Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului > 5 sec sau ridica picioarele de pe suprafata. | **4** | **Stg.** **Dr.** | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului intre 1-5 sec. | **2** | | |
| | | | Nicio incercare de a mentine genunchii desprinsi de pe suprafata | **0** | | |
| **6** Rotirea: provocata de la picioare * | Decubit dorsal (bratele lateral), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata. | 1. Apucati partea inferioara a coapsei copilului, flectati soldul si genunchiul si adduceti peste linia mediana, aducand pelvisul vertical, mentineti tractiunea si opriti-va in aceasta pozitie. 2. Daca copilul se rostogoleste, aplicati tractiune pe diagonala la 45° si opriti-va pentru a permite copilului sa incerce sa deroteze corpul. | Cand este aplicata tractiunea la sfarsitul manevrei, se roteste pe burta cu redresarea laterala a capului. | **4** | **La Stg.** **La Dr.** | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterala a capului, eliberand bratul incarcat de greutate pentru a finalize rostogolirea. | **3** | | |
| | | | Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se roteste spre lateral, bratul vine in fata corpulu | **2** | | |
| | | | Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se intoarce lateral. Bratul ramane in spatele trunchiului | **1** | | |
| | | | Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafata de sprijin | **0** | | |
| **7** Rotirea: provocata de la brate * | Decubit dorsal (bratele lateral), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata. | 1. Tineti copilul de cot, miscati-l spre umarul opus, mentineti tractiunea asupra membrului si opriti-va cu umerii vertical, permiteti copilului sa deroteze. 2. Daca pelvisul ajunge la vertical, continuati sa aplicati tractiune. | Se roteste pe burta cu redresarea laterala a capului. | **4** | **La Stg.** **La Dr.** | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterala a capului; trebuie sa elibereze complet bratul incarcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea. | **3** | | |
| | | | Se roteste spre lateral, piciorul vine in adductie, aducand pelvisul vertical. | **2** | | |
| | | | Capul se intoarce spre lateral, umarul si trunchiul se ridica de pe suprafata de sprijin. | **1** | | |
| | | | Capul se intoarce spre lateral; corpul ramane moale sau umarul se ridica pasiv. | **0** | | |
| **Punct** | **Pozitie** | **Procedura de testare** | **Raspuns evaluat** | | **Scor** | |
| **8** Flexia umarului si a cotului si abductia orizontala. | Decubit lateral, bratul de sus sprijinit pe corp, extensie umar si flexie cot de 30° (fixati bratul de jos daca e necesar) | Prezentati rapid o jucarie la lungimea bratului in dreptul umarului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana) | Ridica mana de pe suprafata cu miscarea antigravitationala a bratului | **4** | **Stg.** **Dr.** | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Capabil sa flecteze umarul la 45° , fara miscare antigravitationala a bratului. | **3** | | |
| | | | Flexeaza cotul dupa ce bratul cade de pe corp. | **2** | | |
| | | | Capabil sa ridice bratul de pe corp. | **1** | | |
| | | | Nicio incercare | **0** | | |
| | | | Abduce sau flexeaza umarul la 60° | **4** | | Partea |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **9**<br>Flexia umarului si a cotului | Sezand in poala sau pe o suprafata, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie) | Oferiti stimulul pe linie mediana si la nivelul umarului, la lungimea bratului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana) | Abduce sau flexeaza umarul la 30° | **3** | **Stg.**<br><br><br><br>**Dr.** | cea mai buna:<br><br><br><br>Stare: |
| | | | Orice flexie sau abducte a umarului | **2** | | |
| | | | Flexeaza doar cotul | **1** | | |
| | | | Nici o incercare de a ridica bratul | **0** | | |
| **10**<br>Extensia genunchiului | Sezand in poala sau la marginea suprafetei, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie), coapsele paralele cu solul | Gadilati suprafata plantara a piciorului sau ciupiti usor degetul mare | Extinde genunchiul > 45° | **4** | **Stg.**<br><br><br>**Dr** | |
| | | | Extinde genunchiul intre 15°- 45° | **2** | | |
| | | | Orice extensie vizibila a genunchiului | **1** | | |
| | | | Nici o extensie vizibila a genunchiului | **0** | | |
| **11**<br>Flexia soldului si dorsiflexia piciorului | Tineti copilul sprij de corpul dvs cu picioarele libere, cu fata spre exterior. Sustineti copilul la niv abdomen, cu capul asezat intre bratul dvs si torace | Strangeti piciorul sau ciupiti usor degetul mare | Flexia soldului sau genunchiului > 30° | **4** | **Stg.**<br><br><br>**Dr** | |
| | | | Orice flexie de sold sau genunchi | **3** | | |
| | | | Doar dorsiflexia gleznei | **2** | | |
| | | | Nicio miscare active a soldului, genunchiului sau gleznei | **0** | | |
| **12**<br>Controlul capului * | Sezand cu sprijin la umeri si trunchiul drept | Puneti copilul in sezand rotund cu capul drept si support dat la nivelul umerilor (in fata si in spate) (puteti amana scorul 1 si 4 pana la finalul testului) | Ridica capul vertical din flexie si il intoarce stg-dr | **4** | | |
| | | | Mentine capul drept >15 sec (oscilatii cap=scor 2) | **3** | | |
| | | | Mentine capul pe median >5 sec cu capul inclinat pana la 30° in flexie sau extensie | **2** | | |
| | | | Ridica sau roteste capul activ, din flexie, de 2 ori in 15 sec (nu luati in considerare daca miscarea se face o data cu respiratia) | **1** | | |
| | | | Niciun raspuns, capul atarna. | **0** | | |
| **13**<br>Flexia cotului. Eval cu item 14 | Decubit dorsal | Raspunsul la tractiune: trageti copilul in sezand cu extensia bratelor la un unghi de 45°, pana in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata | Flexeaza cotul | **4** | **Stg.**<br><br><br>**Dr** | |
| | | | Contractie vizibila a bicepsului, fara flexia cotului | **2** | | |
| | | | Nici o contractie vizibila | **0** | | |
| **14**<br>Flexia gatului. Evaluati cu item 13 | Decubit dorsal | Raspunsul la tractiune: tineti in pozitie mediana articulatia pumnului, la nivel proximal, umarul la 45°, pana | Ridica capul de pe pat | **4** | | |
| | | | Contractia vizibila a muschiului SCM | **2** | | |
| | | | Nicio contractie musculara | **0** | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata | | | | |
| **15** Extensia capului/ gatului (Landau) | Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior | Stimulati de-a lungul coloanei vertebrale, de la gat pana la sacru. Cand axul coronal al capului e paralel cu suprafata patului = 0° (orizontal) | Extinde capul in plan orizontal sau deasupra | **4** | | |
| | | | Extinde capul partial, dar nu in plan orizontal | **2** | | |
| | | | Nu face extensia capului | **0** | | |
| **16** Incurbarea spinal (Galant) | Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior | Stimulati paravertebralii toracolombari pe dreapta si apoi pe stanga sau gadilati abdomenul sau piciorul sau inclinati copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii si capul pot fi atinse. | Misca pelvisul catre partea stimulata | **4** | **Stg.** | |
| | | | Contractii musculare paravertebrale vizibile | **2** | **Dr** | |
| | | | Nici un raspuns | **0** | | |
| **Scor total, cel mai bun scor inregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):** | | | | | | |

***Adaptat dupa Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.***

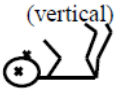
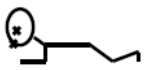
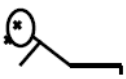
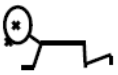
## Contracturi

Stg. □ Dr □ Flexia genunchiului
Stg. □ Dr. □ Flexia plantară a gleznei (Genunchiul se extinde <20 de grade)
Stg. □ Dr. □ Miscarea de adductie a soldului Stg. □ Dr. □ Contractura BIT
(Notati daca piciorul nu se poate roti si adduce pentru a atinge suprafata in pozitie de decubit dorsal)
Stg. □ Dr. □ Elongarea umarului
Stg. □ Dr. □ Flexia cotului
Stg. □ Dr. □ Rotatia gatului
Stg. □ Dr. □ Flexia laterala a gatului
□ Plagiocefalie □ Curbatura fixa a coloanei vertebrale

**Evaluarea starii comportamentale** *(Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed.,1984)*:
Starea 1 Somn profund
Starea 2 Somn usor
Starea 3 Somnoros sau semi-adormit
Starea 4 Alert, cu privirea vie
Starea 5 Ochii deschisi, activ
Starea 6 Plans

## HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

## (HINE) – SECTIUNEA 2 – ETAPELE MOTORII

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | SCOR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Controlul capului** | Incapabil sa mentina capul in pozitie verticala (normal<3luni) | Balanseaza<br>(normal la 4 luni) | Tot timpul mentinut in pozitie vertical<br>(normal la 5 luni) | | | |
| **Sezand** | Nu poate sta in sezand | Sta cu sprijin la sold  <br>(normal la 4 luni) | Se sprijina  <br>(normal la 6 luni) | Sta stabil  <br>(normal la 7-8 luni) | Pivoteaza (se roteste)  <br>(normal la 9 luni) | |
| **Prinderea voluntara** | Nu prinde | Foloseste toata mana | Index si police, dar cu prindere imatura | Prinderea pensa | | |
| **Abilitatea de a lovi cu picioarele (in decubit dorsal)** | Nu loveste cu picioarele | Loveste orizontal, fara a ridica picioarele | Loveste in sus (vertical)  <br>(normal la 3 luni) | Atinge piciorul  <br>(normal la 4-5 lu) | Atinge degetele de la picioare  <br>(normal la 5-6 lu) | |
| **Rostogolire** | Nu se rostogoleste | Se rostogoleste pe o parte<br>(normal la 4 luni) | De pe burta pe spate<br>(normal la 6 luni) | De pe spate pe burta<br>(normal la 6 luni) | | |
| **Tarare** | Nu ridica capul | Pe coate  <br>(normal la 3 luni) | Pe mana intinsa  <br>(normal la 4 luni) | Tarare plata pe abdomen  <br>(normal la 8 luni) | Tarare pe maini si genunchi  <br>(normal la 10 lu) | |
| **Ortostatism** | Nu isi sustine greutatea | Sustine greutatea<br>(normal la 4 luni) | Sta cu sprijin<br>(normal la 7 luni) | Sta fara ajutor<br>(normal la 12 lu) | | |
| **Mers** | | Topaie/sare<br>(normal la 6 luni) | Merge lateral (merge tinandu-se)<br>(normal la 12 luni) | Merge independent<br>(normal la 15 lu) | | |

Scor total: …… / 26

## SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)

Nume:
Data nasterii:
Data evaluarii:
Timpul pt completarea testului:
Data chirurgiei spinale:
Evaluator:

Incercuiti cel mai mare nivel de mobilitate independenta
LDC = limitat de contracture
Nici unul - Se roteste - Se taraste pe fese - Se taraste/Merge in patru labe - Merge cu carje/ cadru/ cadru cu roti - Merge cu OGGP/OGP - Merge independent
Comentariu:……
……..

| **Test** | **Instructiuni** | **2** | **1** | **0** | **L D C** | **S =** | **Comentarii**<br><br>**S= scor** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1. Pozitia sezanda pe suport/ scaun.**<br><br>Poate fi la marginea suportului sau pe suport/pode a. Notati cel mai bun rezultat | a. *Poți sta în șezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3? (Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin)* | Poate sta în șezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste | Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-și menține echilibrul timp de 3 secunde | Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-și menține echilibrul<br><br>Nu poate sta în șezut | | | b. **Elementul 1**<br>Postura predominantă a coloanei vertebrale<br><br>c.<br>d.<br>e.<br>f.<br>g.<br>h.<br>i. Postura predominantă a picioarelor<br>j.<br>k.<br>l.<br><br>m.<br><br>n.<br><br>*Încercuiți postura predominantă a coloanei vertebrale și cea a picioarelor* |
| **2. Poziție șezândă cu picioarele întinse**<br><br>Picioarele întinse = genunchii pot fi flexați, rotulele îndreptate în sus, gleznele departate la | *Poți sta în șezut pe podea/masa de tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?* | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se într-o mână timp de 3 secunde | Poate să șadă cu picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde<br><br>Sau nu poate să șadă cu picioarele intinse | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| < 10 cm între ele | | | | | | | |
| **3. O mână pe cap în poziție șezândă** Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor | *Poți duce o mână pe cap fără să îți îndoi gâtul ?* | Poate să ducă o mână pe cap. Capul și trunchiul rămân stabile | Poate duce mâna pe cap doar dacă își flexează capul | Nu-și poate duce mâna la cap nici dacă folosește mișcări ale capul și trunchiului | | | Dr / Stg |
| **4. Două mâini pe cap în poziție șezândă** Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor | *Poți duce ambele mâini pe cap în același timp fără să-ți îndoi gâtul ?* | Poate pune ambele mâini pe cap, brațele nu ating părțile laterale. Capul și trunchiul rămân stabile | Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin înclinare laterală sau prin mișcarea de catarare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând | Nu poate pune ambele mâini pe cap | | | |
| **5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral** | *Te poți roti pe o parte în ambele direcții? Încearcă să nu-ți folosești mâinile* | Poate să facă o jumătate de rotire din decubit dorsal în ambele părți | Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în cea stângă | Nu poate să facă o jumătate de rotire în nicio parte | | | Umerii perpendiculari pe podea. Trunchiul și șoldurile aliniate la corp |
| **Test** | **Instructiuni** | **2** | **1** | **0** | **L<br>D<br>C** | **S<br>=** | **Comentarii<br><br>S= scor** |
| **6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta** | *Te poți roti de pe burtă pe spate în ambele direcții?* | Se intoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre dreapta | Se intoarce în poziție de decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage | Nu se poate intoarce în decubit dorsal | | | |
| **7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga** | | Se intoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre stânga | Se intoarce în decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/ trage | Nu se poate intoarce în decubit dorsal | | | |
| **8. Rotire din decubit** | *Te poți roti de* | Se intoarce în poziție de | Se intoarce în poziție de | Nu se poate intoarce în | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **dorsal în decubit ventral spre dreapta** | *pe spate pe față în ambele direcții?* | decubit ventral cu brațele libere spre dreapta | decubit ventral impingand/ tragandu-se în brațe | decubit ventral | | | |
| **9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga** | | Se intoarce în poziție de decubit ventral cu brațele libere spre stânga | Se intoarce în poziție de decubit ventral impingand/ tragandu-se în brațe | Nu se poate intoarce în decubit ventral | | | |
| **10. Din poziție șezândă în poziție întinsă** | *Te poți întinde în mod controlat din poziție șezândă?* | Se poate întinde in culcat în mod controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine | Se poate întinde prin cădere în față și rotire către lateral | Nu poate sau cade | | | |
| **11. Sprijinire pe antebrațe** | *Te poți sprijini pe antebrațe și să rămâi așa până număr la 3?* | Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde | Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| **12. Ridicarea capului din decubit ventral** | *Îți poți ridica capul, ținând brațele în lateral, până număr la 3?* | Poate să-și ridice capul în decubit ventral, cu brațele jos pe langa corp, timp de 3 secunde | Își ridică capul cu brațele poziționate înainte, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| **13. Sprijinire pe brațele întinse** | *Te poți sprijini cu brațele întinse până număr la 3?* | Poate să sprijine pe brațele întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde | Poate să sprijine pe brațele întinse, dacă este poziționat, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| **14. De la poziția întinsă în poziția șezândă** | *Poți trece din poziția întinsă în poziția șezândă fără să te răsucești pe burtă?* | Poate, cu redresare prin lateral | Se întoarce în decubit ventral sau către podea | Nu poate | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **15. Statul în patru labe** | *Te poți așeza pe mâini și genunchi cu capul sus și să stai așa până număr la 3?* | Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde | Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| **16. Deplasare în patru labe** | *Te poți deplasa în față în patru labe?* | Poate să se deplaseze în patru labe în față - mișcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori | Mișcă toate cele patru membre o singură dată | Nu poate | | | |
| **Test** | **Instructiuni** | **2** | **1** | **0** | **L<br>D<br>C** | **S<br>=** | **Comentarii<br><br>S= scor** |
| **17. Ridicarea capului din decubit dorsal** | *Îți poți ridica capul și să te uiți la degetele de la picioare cu brațele încrucișate până număr la 3?* | În decubit dorsal, capul trebuie să se ridice pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menține poziția timp de 3 secunde | Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului. Menține poziția timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| **18. Poziția în picioare cu sprijin** | *Poți sta în picioare sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?* | Poate sta în picioare sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde | Poate sta în picioare cu sprijin minim la nivelul trunchiului (nu al șoldului) timp de 3 secunde | Poate sta sprijinindu-se pe mână, având nevoie și de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/ șoldului, timp de 3 secunde<br><br>Sau nu poate | | | |
| **19. Poziția în picioare fără sprijin** | *Poți sta în picioare fără a te sprijini de nimic până număr la 3?* | Poate sta în picioare în mod independent peste 3 secunde | Stă în picioare în mod independent timp de 3 secunde | Stă în picioare doar scurt timp (mai puțin de 3 secunde) | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Sau nu poate | | | |
| **20. Păşire** | *Poţi merge fără niciun ajutor sau aparat de susţinere? Arată-mi!* | Poate face peste 4 paşi fără ajutor | Poate face 2-4 paşi fără ajutor | Nu poate | | | |
| **21. Flexia şoldului drept în decubit dorsal** | *Îţi poţi aduce genunchiul drept la piept?* | Se obţine flexia completă a şoldului | Iniţiază flexia şoldului drept şi a genunchiului (peste 10% din rangul de mişcare disponibil) | Nu poate | | | |
| **22. Flexia şoldului stâng în decubit dorsal** | *Îţi poţi aduce genunchiul stâng la piept?* | Se obţine flexia completă a şoldului | Iniţiază flexia şoldului stâng şi a genunchiului (peste 10% din rangul de mişcare disponibil) | Nu poate | | | |
| **23. Din poziţie inalta pe genunchi, în poziţia de stat pe genunchiul drept** | *Îţi poţi ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ţi folosi braţele, şi să rămâi aşa până număr la 10?* | Utilizează braţele pentru tranziţie, braţele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde | Mentine standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braţ timp de 10 secunde | Nu poate | | | |
| **24. Din poziţie inalta pe genunchi, în poziţia de stat pe genunchiul stâng** | *Îţi poţi ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ţi folosi braţele, şi să rămâi aşa până număr la 10?* | Utilizează braţele pentru tranziţie, braţele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde | Mentine standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braţ timp de 10 secunde | Nu poate | | | |
| **Test** | **Instructiuni** | **2** | **1** | **0** | **L<br>D<br>C** | **S<br>=** | **Comentarii<br><br>S= scor** |
| **25. Din poziţie inalta pe** | *Te poţi ridica în picioare din această poziţie,* | Poate, fara ajutorul braţelor | Poate transfera greutatea de | Nu poate | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **genunchi, în poziția în picioare, pornind cu piciorul stâng** | *pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație* | | la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe) | | | | |
| **26. Din poziție inalta pe genunchi în poziția în picioare, pornind cu piciorul drept** | *Te poți ridica în picioare din această poziție, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație* | Poate, fara ajutorul brațelor | Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe) | Nu poate | | | |
| **27. Din poziția în picioare în poziția șezândă** | *Te poți așeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu-ți folosești brațele!* | Poate să se așeze fără a folosi brațele și fără a se prăbuși | Se așază pe podea dar își folosește brațele sau se prăbușește | Nu poate | | | |
| **28. Ghemuire** | *Te poti ghemui? Imaginează-ți că te așezi pe un scaun foarte jos* | Efectuează ghemuirea fara ajutorul bratelor (flexează șoldurile și genunchii la cel puțin 90°) | Inițiază ghemuirea (peste 10%), foloseste sprijinul pe brațe | Nu poate iniția | | | |
| **29. Salt în față 30 cm** | *Poți sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?* | Sare cel puțin 30 cm, cu ambele picioare simultan | Sare între 5 și 27,5 cm, cu ambele picioare simultan | Nu poate sări cu ambele picioare simultan. | | | |
| **30. Urcarea treptelor folosind balustrada** | *Poți urca pe trepte? Te poți folosi de o balustrada* | Urcă 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ | Urcă 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păși | Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă | | | |
| **31. Coborârea treptelor folosind balustrada** | *Poți coborî pe trepte? Te poți folosi de o balustrada* | Coboară 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ | Coboară 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păși | Nu poate coborî 2 trepte folosind o balustradă | | | |
| **32. Urcarea treptelor fără a** | *Poți urca pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada* | Urcă 4 trepte cu brațele libere și | Urcă 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod | Nu poate urca 2 trepte cu brațele libere | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **folosi balustrada** | | pășind alternativ | de a păși | | | | |
| **33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada** | *Poți coborî pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada* | Coboară 4 trepte cu brațele libere și pășind alternativ | Coboară 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod de a păși | Nu poate coborî 2 trepte cu brațele libere | | | |
| **SCOR** | | **Rezultate de 2 =** | **Rezultate de 1 =** | **Rezultate de 0 =** | **TOTAL = /66** | | |

## TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)

| Subiect: | Data testului (zz/ll/aa): _ _ / _ _ / _ _ |
|---|---|
| Evaluator: | |

| Lista de verificare pre-test: | Da | Nu | Nu se aplica |
|---|---|---|---|
| 1. Pacientul poarta incaltaminte adecvata? | □ | □ | |
| 2. Pacientul nu poarta nicio orteza deasupra gleznei? | □ | □ | |
| 3. Subiectul s-a odihnit timp de10 minute ? | □ | □ | |
| 4. KT a demonstrat mersul? | □ | □ | |
| 5. Asistentul „urmaritor” este considerat competent de catre KT? | □ | □ | |
| 6. A fost oferita oportunitatea de a merge la baie? | □ | □ | |
| Raspunsurile 1- 6 trebuie sa fie da pentru a continua cu 6MWT | □ | □ | |
| Care este locatia testului? | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Locatie = | | | |
| Este aceeasi locatie ca la testele anterioare? | □ | □ | □ |
| Care este suprafata podelei?<br>Suprafata podelei = | | | |
| Pacientul poarta talonete adaugate in pantofi? Descrieti | □ | □ | |
| Tipul insertiei = | | | |
| Aceasta este o repetare a testului pentru ca primul test a fost nevalid? | □ | □ | |

| Nr | Distanta (M) | Timpul (m:ss) | | Nr | Distanta (M) | Timpul (m:ss) | DETALII DESPRE CADERE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Timpul caderii (m:ss) | Timpul revenirii (m:ss) |
| **0** | 0 | 0:00 | | **20** | 500 | _ : _ _ | **Caderea A** | _ : _ _ | _ : _ _ |
| **1** | 25 | _ : _ _ | | **21** | 525 | _ : _ _ | **Caderea B** | _ : _ _ | _ : _ _ |
| **2** | 50 | _ : _ _ | | **22** | 550 | _ : _ _ | **Caderea C** | _ : _ _ | _ : _ _ |
| **3** | 75 | _ : _ _ | | **23** | 575 | _ : _ _ | **Caderea D** | _ : _ _ | _ : _ _ |
| **4** | 100 | _ : _ _ | | **24** | 600 | _ : _ _ | **Pacientul a cazut in timpul testului? Daca da, va rog sa furnizati detalii in** | □ Da □ Nu | |
| **5** | 125 | _ : _ _ | | **25** | 625 | _ : _ _ | | | |
| **6** | 150 | _ : _ _ | | **26** | 650 | _ : _ _ | | | |
| **7** | 175 | _ : _ _ | | **27** | 675 | _ : _ _ | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | **tabelul de mai sus.** | |
| **8** | 200 | _ : _ _ | | **28** | 700 | _ : _ _ | | |
| **9** | 225 | _ : _ _ | | **29** | 725 | _ : _ _ | **NOTITE:** | |
| **10** | 250 | _ : _ _ | | **30** | 750 | _ : _ _ | | |
| **11** | 275 | _ : _ _ | | **31** | 775 | _ : _ _ | | |
| **12** | 300 | _ : _ _ | | **32** | 800 | _ : _ _ | | |
| **13** | 325 | _ : _ _ | | **33** | 825 | _ : _ _ | | |
| **14** | 350 | _ : _ _ | | **34** | 850 | _ : _ _ | | |
| **15** | 375 | _ : _ _ | | **35** | 875 | _ : _ _ | | |
| **16** | 400 | _ : _ _ | | **36** | 900 | _ : _ _ | | |
| **17** | 425 | _ : _ _ | | **FIN** | _ _ _ | _ : _ _ | | |
| **18** | 450 | _ : _ _ | | | | | | |
| **19** | 475 | _ : _ _ | | | | | | |

**MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU AMS**

**(RULM )**

| | |
|---|---|
| **Data evaluarii:** □□/□□/□□□□<br>Z Z L L A A A A<br>**Bratul preferat:** □ Drept □ Stang □ Ambidextru<br>_____<br>**Contractura cot drept:** □ Da □ Nu<br>**Contractura cot stang:** □ Da □ Nu<br>**Salbutamol:** □ Da □ Nu<br>**Chirurgie spinala:** □ Da □ Nu<br>**Partea testata:** □ Dreapta □ Stanga | **Ora inceperii (HH:MM):** ____ : ____<br>format 24 ore<br>**Numele pacientului:**<br>_____<br>**Numele evaluatorului:**<br>_____<br>**Semnatura evaluatorului:** |
| **Comentarii:**<br>_____<br>_____ | |

EK 2 18/12/08

| Scala Clasificării Egen Versiunea a 2-a<br>Steffensen 2008 |
|---|
| Nume:<br><br>Data evaluării:<br><br>Evaluator:<br><br>NOTA: *Notați cele mai bune rezultate pe care le-ați avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variații între "zilele bune" și "zilele rele".<br><br>(vă rog să încercuiți) |

| | | |
|---|---|---|
| 1 | **Abilitatea de a utiliza scaunul cu rotile**. Cum vă deplasati în interior si în exterior? | **N/A** |
| | Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m < minut | 0 |
| | Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m > minut | 1 |
| | Incapabil de a utiliza un scaun manual cu rotile, necesită scaun cu rotile electric | 2 |
| | Utilizează scaun cu rotile electric, dar ocazional are dificultăți în menținerea direcției | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 2 | **Abilitatea de a se transfera din scaunul cu rotile.** Cum vă transferati din scaunul dvs. cu rotile în pat? | **N/A** |
| | Capabil să se transfere din scaunul cu rotile fără ajutor | 0 |
| | Capabil să se transfere independent din scaunul cu rotile, necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide) | 1 |
| | Necesită asistență pentru transfer cu sau fără ustensile ajutătoare (hoist, easy glide) | 2 |
| | Necesită suportul capului atunci când este ridicat și transferat din scaunul cu rotile | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 3 | **Abilitatea de a sta în picioare**. Stati uneori în picioare? Cum faceti asta? | **N/A** |
| | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele | 0 |
| | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor și coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutătoare | 1 |
| | Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp | 2 |
| | Incapabil de a sta în picioare | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 4 | **Abilitatea de a-și menține echilibrul în scaunul cu rotile.** Vă puteți apleca în față și în lateral și să reveniți în poziție verticală? | **N/A** |
| | Capabil să se împingă în pozitie verticală din flexie anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile | 0 |
| | Capabil să miște partea superioară a corpului ≥ 30° în toate direcțiile din poziția verticală, dar nu se poate împinge vertical, ca în descrierea de mai sus | 1 |
| | Capabil să miște partea superioară a corpului ≤ 30° dintr-o parte în cealaltă | 2 |
| | Incapabil de a schimba poziția părții superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului și capului | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 5 | **Abilitatea de a mișca brațele.** Puteți mișca degetele, mâinile și brațele împotriva gravitației? | **N/A** |
| | Capabil să ridice bratele deasupra capului cu sau fără mișcări compensatorii | 0 |
| | Incapabil să ridice brațele deasupra capului, dar capabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor | 1 |
| | Incapabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, dar capabil să își folosească mâinile împotriva gravitației atunci când antebrațele sunt sustinute | 2 |
| | Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitației dar capabil să își utilizeze degetele | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 6 | **Abilitatea de a-si utiliza mâinile si bratele pentru a mânca.** Puteti descrie cum mâncati? | **N/A** |
| | Capabil să bea și să mănânce fără suport al coatelor | 0 |
| | Mănâncă și bea cu suport al coatelor | 1 |
| | Mănâncă si bea cu suport al coatelor; cu ajutorul suplimentar al mâinii opuse si/sau al ustensilelor ajutătoare | 2 |
| | Trebuie hrănit | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 7 | **Abilitatea de a se întoarce în pat.** Cum vă întoarceti în pat pe parcursul noptii? | **N/A** |
| | Capabil să se întoarcă în pat cu așternuturi | 0 |
| | Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcții | 1 |
| | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 – 3 ori pe parcursul noptii | 2 |
| | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de ≥ 4 ori pe parcursul nopții | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 8 | **Abilitatea de a tusi.** Cum tusiti atunci când trebuie să o faceti? | **N/A** |
| | Poate tuși eficient | 0 |
| | Are dificultăți în a tuși și uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să își curete gâtul | 1 |
| | Necesită mereu ajutor când trebuie să tușească. Este posibil să tușească în anumite poziții si cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) etc | 2 |
| | Incapabil să tușească. Necesită aspirație și/sau tehnici de hiperventilație sau respirație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menține căile aeriene libere | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 9 | **Abilitatea de a vorbi.** Puteți vorbi în așa fel încât ceea ce spuneți să fie înțeles dacă stati în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari? | **N/A** |
| | Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare | 0 |
| | Vorbește normal, dar nu poate ridica tonul | 1 |
| | Vorbește cu ton scăzut și necesită o respirație după 3 – 5 cuvinte | 2 |
| | Vorbirea este greu de înțeles de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 10 | **Stare de bine fizică.** Aceasta se referă doar la insuficienta respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări. | **N/A** |

| | | |
|---|---|---|
| | Nu se plânge, se simte bine | 0 |
| | Obosește ușor. Are dificultăți în a se odihni într-un scaun sau în pat | 1 |
| | A pierdut în greutate, si-a pierdut pofta de mâncare, îi este frică să adoarmă noaptea, doarme prost | 2 |
| | La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiționale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitații, transpirații | 3 |

| 11 | **Fatigabilitate pe parcursul zilei.** Trebuie să vă organizați ziua sau să vă odihniți pentru a evita să deveniți prea obosiți? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Nu devine obosit pe parcursul zilei. | 0 |
| | Necesită limitarea activității pentru a evita să devină prea obosit | 1 |
| | Necesită limitarea activității și o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit | 2 |
| | Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihneste si își limitează activitatea | 3 |

| 12 | **Controlul capului.** De cât suport al capului aveți nevoie în scaunul dvs. cu rotile? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Nu necesită suport al capului | 0 |
| | Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15 °) | 1 |
| | Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu rotile | 2 |
| | Atunci când stă nemișcat într-un scaun cu rotile necesită suport al capului | 3 |

| 13 | **Abilitatea de a controla o manetă (joystick).** Ce tip de manetă folosiți pentru a controla scaunul? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Folosește o manetă clasică, fără adaptări speciale | 0 |
| | Foloseste o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta | 1 |
| | Folosește alte metode pentru direcționarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare | 2 |
| | Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui | 3 |

| 14 | **Consistența mâncării.** Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Poate consuma mâncăruri cu orice consistentă | 0 |
| | Mănâncă feliat sau bucătele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă | 1 |
| | Mănâncă doar mâncarea făcută piure sau tocată | 2 |
| | Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai | 3 |

| 15 | **Mâncatul (cu sau fără asistență).** Cât durează să mănânce o masă întreagă? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalți participanți la masă | 0 |
| | Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalti doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp aditional (aproximativ 10 min) | 1 |
| | Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanțial mai mult timp față de ceilalți care consumă aceeași masă (15 min sau mai mult) | 2 |
| | Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp adițional sau asistență | 3 |

| 16 | **Înghițire.** Aveți vreodată probleme la înghițit ? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Nu are niciodată probleme când înghite și nu se înecă niciodată cu mâncare sau cu apă | 0 |
| | Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghițirea anumitor alimente sau se înecă ocazional | 1 |
| | Are regulat probleme la consumul mâncării sau al băuturii sau se înecă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună) | 2 |
| | Are probleme la înghițirea salivei sau a secrețiilor | 3 |

| 17 | **Folosirea mâinii.** Pe care dintre aceste activități le puteți face ? | **N/A** |
|---|---|---|
| | Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, desfăcând sigiliul | 0 |
| | Poate scrie două rânduri sau să folosească tastatura calculatorului | 1 |
| | Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate folosi telecomanda | 2 |
| | Nu poate folosi mâinile | 3 |

| **SCOR TOTAL / 51** | |
|---|---|

**Comentarii.** Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)

**Intervenție chirurgicală (rugăm menționarea datei și tipului operației)**
**Data începerii folosirii ventilației asistate și tipul.**
**Înălțime.**
**Greutate.**
**FVC (capacitatea vitală forțată)**
**FVC%**
**scorul Brooke**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC**

## I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidență de aproximativ 1 la 7-10.000 de nou-născuți.

Boala este determinată de deleția homozigotă (sau deleția heterozigotă asociată cu mutație punctiformă) a genei *SMN1* din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare **deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supraviețuirea neuronilor motori).** O a doua genă, *SMN2*, situată în apropierea *SMN1*, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinarii și trunchiul cerebral și atrofie musculară secundară.

Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parțial compensat de gena *SMN2*. Cu cât numărul de copii ale genei *SMN2* este mai mic, cu atât afecțiunea are o evoluție mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii *SMN2* au fenotipurile cele mai severe de boală.
AMS este o boală severă și progresivă, având risc crescut de complicații și deces prin afectarea respirației și deglutiției.

## II. INDICAȚII TERAPEUTICE

**Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:**
- pacienți cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și diagnostic clinic de AMS de tipul 1
sau
- pacienți cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2.*

## III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experiență în tratarea pacienților cu AMS. Evaluarea inițială se realizează în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

**A. <u>Obiectivele tratamentului:</u>**

1. **Pacienții cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q - îmbunătățirea și/sau menținerea funcției motorii, ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilației asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.
2. **Pacienții** cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2* - realizarea/îmbunătățirea achizițiilor motorii (susținerea capului, poziția șezândă fără sprijin și mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilație asistată permanentă și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

**B. <u>Criterii de includere (îndeplinite cumulativ)</u>:**

1. Diagnostic clinic de AMS tip 1, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q

sau

Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.

2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg și 13,5 Kg și vârsta < 2 ani (< 24 luni).
3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9) ≤1:50 (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).
4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicației.
5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătății în momentul administrării medicației.
6. Pacienții eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (și să îndeplinească obligatoriu și celelalte criterii de includere):
   a. Pacienți netratați anterior pentru aceleași indicații.
   b. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis sa le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate și aprobate de către Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.
7. Consimțământ informat al aparținătorului/tutorelui legal cu privire la administrarea terapiei și complianța la programul administrare și mai ales de monitorizare pre și post-tratament. Până la apariția consensurilor internaționale care să susțină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec prin programul național nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeași indicație în cadrul programelor naționale de tratament.

**C. <u>Evaluări clinice și paraclinice obligatorii înainte de inițierea terapiei (cele opționale se vor efectua în funcție de situația clinică):</u>**

1. Test genetic care atestă mutația bialelică a genei *SMN1* și determinarea numărului de copii ale genei *SMN2*.
2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor și vaccinurilor efectuate in ultimele 3 luni.
3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.
4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).
5. Determinarea greutății corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creștere ale OMS.
6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.
7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).
8. Evaluarea funcției hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală și directă.
9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactiva, C3, C4. Opțional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecții active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.
10. Evaluarea funcției renale: uree, creatinină, examen sumar urină.
11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei și a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.
12. Coagulograma.
13. Concentrația de troponină-I.
14. Opțional: orice alte examene de specialitate, pe care medicul curant le consideră necesare (de exemplu: neonatologie, pediatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, cardiologie, inclusiv ECG).

**D. <u>Criterii de excludere (oricare):</u>**

1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta ≥ 2ani (≥ 24 luni).
2. Titru anticorpi anti AAV9 > 1:50*.
3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilației non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.
4. Infecții active.
5. Alte afecțiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.
6. Teste de laborator modificate, cu relevanță clinică (TGO, TGP > 2x limita superioară normală (LSN); bilirubina >2.0 mg/dl; creatinina >1.0 mg/dl; hemoglobina <8g/dl sau >18 g/dl; Leucocite >20.000/mmc; trombocite < 50.000/mmc).
7. Hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți, alergie sau hipersensibilitate la Prednison.

* În cazul în care titrul de Ac anti AAV9 > 1:50, se repetă testul după două săptămâni.

## IV .TRATAMENT

### A. Doze

Tratamentul constă în perfuzie intravenoasă în doză unică.

Pacienților li se va administra o **doză nominală de 1,1 x $10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvovec**. Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului.
În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutate corporală cuprinsă între 3 și 13,5 kg.

Tabelul 1- Doza recomandată în funcție de greutate

| **Intervalul de greutate a pacientului (kg)** | **Doza (vg)** | **Volumul total al dozei [a] (ml)** |
|---|---|---|
| 3,0 | $3,3 \times 10^{14}$ | 16,5 |
| 3,1-3,5 | $3,9 \times 10^{14}$ | 19,3 |
| 3,6-4,0 | $4,4 \times 10^{14}$ | 22,0 |
| 4,1-4,5 | $5,0 \times 10^{14}$ | 24,8 |
| 4,6-5,0 | $5,5 \times 10^{14}$ | 27,5 |
| 5,1-5,5 | $6,1 \times 10^{14}$ | 30,3 |
| 5,6-6,0 | $6,6 \times 10^{14}$ | 33,0 |
| 6,1-6,5 | $7,2 \times 10^{14}$ | 35,8 |
| 6,6-7,0 | $7,7 \times 10^{14}$ | 38,5 |
| 7,1-7,5 | $8,3 \times 10^{14}$ | 41,3 |
| 7,6-8,0 | $8,8 \times 10^{14}$ | 44,0 |
| 8,1-8,5 | $9,4 \times 10^{14}$ | 46,8 |
| 8,6 – 9,0 | $9,9 \times 10^{14}$ | 49,5 |
| 9,1 – 9,5 | $1,05 \times 10^{15}$ | 52,3 |
| 9,6 – 10,0 | $1,10 \times 10^{15}$ | 55,0 |
| 10,1 – 10,5 | $1,16 \times 10^{15}$ | 57,8 |
| 10,6 – 11,0 | $1,21 \times 10^{15}$ | 60,5 |
| 11,1 – 11,5 | $1,27 \times 10^{15}$ | 63,3 |
| 11,6 – 12,0 | $1,32 \times 10^{15}$ | 66,0 |
| 12,1 – 12,5 | $1,38 \times 10^{15}$ | 68,8 |
| 12,6 – 13,0 | $1,43 \times 10^{15}$ | 71,5 |
| 13,1 – 13,5 | $1,49 \times 10^{15}$ | 74,3 |

[a]NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

## B. Mod de administrare

Pacienții care îndeplinesc criteriile de administrare a onasemnogen abeparvovec cu întreruperea tratamentului anterior din motive medicale vor primi tratamentul onasemnogen abeparvovec la > 12 săptămâni de la ultima injectare cu nusinersen sau >2 zile de la administrarea risdiplam.
Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat / prin perfuzie intravenoasă unică cu durata de aproximativ 60 de minute. Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.
**Se recomandă încă de la început montarea unui cateter secundar („de rezervă"), care să poată fi folosit imediat, în caz de obstrucție a primului cateter.**
După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
*Măsuri de precauție care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Medicamentul se transportă congelat (≤ -60 °C). În momentul recepției în centrul de tratament se păstrează la frigider (între 2 °C și 8 °C), în ambalajul original. Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider. Odată decongelat (în aproximativ 12 ore la frigider sau 4 ore la temperatura camerei pentru un volum de 9 flacoane și 16 ore în frigider respectiv 6 ore la temperatura camerei pentru 14 flacoane), nu trebuie să fie recongelat. Produsul decongelat poate fi păstrat în ambalajul original, în frigider, timp de maximum 14 zile. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de maxim 8 ore. Seringa conținând vectorul se va îndepărta și distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.
Acest medicament conține un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciștii, medicii și asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să utilizeze mănuși, ochelari de protecție, halat de protecție cu mâneci lungi) când manipulează sau administrează medicamentul.

**C. Schema de tratament asociat cu imunomodulatoare**

După administrarea de onasemnogen abeparvovec apare un răspuns imun la capsida AAV9. Acesta poate determina creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite. Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi.
Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă un interval de minimum 2 săptămâni de la vaccinare pentru începerea tratamentului imunosupresor.

**Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare și înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul sa nu prezinte semne și simptome de boală infecțioasă activă de orice etiologie.**

Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecții active, fie acute (de exemplu, infecții respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluții clinice mai severe ale infecției concomitente.
Cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unui tratament cu imunomodulatoare, respectând schema de mai jos (vezi Tabelul 2). Abaterile de la aceste recomandări pot fi decise de medicul curant.

Tabelul 2 – schema de administrare a corticoterapiei pentru omnasemnogen abeparvovec

| | | |
|---|---|---|
| Înainte de perfuzie | Cu 24 de ore înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec | Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid) |
| După perfuzie | 30 de zile (inclusiv ziua administrării onasemnogen abeparvovec) | Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid) |
| | Urmat de:<br>*În cazul pacienților cu examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale TGO și TGP sunt ambele sub 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN) la sfârșitul perioadei de 30 de zile, dozele pot fi reduse conform cu schema alăturată.*<br><br>**Sau**<br>*În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile*: se continuă corticoterapia până când valorile serice ale TGO și TGP sunt sub 2 × LSN, apoi se reduce treptat doza, conform cu schema alăturată.* | Doza de corticosteroizi trebuie redusă treptat.<br>Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi.<br><br>Atunci când valorile serice ale bilirubinei totale sunt normale iar valorile serice ale TGO și TGP sunt sub 2 x LSN, doza de corticosteroizi poate fi redusă treptat**.<br>Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Schema de scădere poate fi adaptată de către medicul curant și poate fi mai lentă, la nevoie. |
| | **Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2 săptămâni în luna a 2a și a3 a după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, sau până când funcția hepatică este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)** | |

*Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog pediatru dacă pacienții nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare și conduită terapeutică.
Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, sau oricând medicul curant consideră că este necesar poate fi avută în vedere utilizarea de corticosteroizi cu administrare intravenoasă, în doze echivalente.
**Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită medicul curant trebuie să țină cont de posibilitatea insuficienței suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.

## V. TRASABILITATE

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observație a pacientului.

## VI. EFECTE ADVERSE ȘI PRECAUȚII

Hepatotoxicitate

- Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creșterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.
- Înainte de perfuzie, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator (TGO și TGP, GGT și bilirubina directă și totală).
- Pentru a atenua eventualele creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toți pacienții, înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicațiilor de mai sus.
- Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcției hepatice.

**Valorile TGO/TGP/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal, timp de 30 de zile, iar apoi la interval de două săptămâni, timp de alte 60 de zile după administrarea onasemnogen abeparvovec, până la sfârșitul perioadei de descreștere treptată a dozei de corticosteroid, sau pe o perioadă mai îndelungată, dacă este necesar. Nu trebuie să fie luată în considerare scăderea dozei de prednison până când valorile TGO/TGP nu sunt mai mici de 2 × LSN**.

Trombocitopenie

Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), în majoritatea cazurilor valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. **Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2-3 zile în primele 2 săptămâni), cel puțin săptămânal în prima lună și la interval de două săptămâni în luna a doua și a treia.**

Microangiopatie trombotică

Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecțiune acută care pune viața în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina și afectare renală acută.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei și periodic, ulterior. **În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică și disfuncție renală.** Dacă pacienții prezintă semne clinice (echimoze peteșii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susțină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog și la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

Valori crescute ale troponinei-I

Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienți pot indica posibile leziuni ale țesutului miocardic. **Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizate cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referință normal**. Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 și 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.

Alte precautii dupa administrarea tratamentului

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a produselor de excreție ale pacientului:

- Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- Scutecele de unică folosință pot fi sigilate în pungi de plastic și eliminate la deșeuri menajere.

## VII. MONITORIZAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI

Se face prin:

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcționale adecvate vârstei și stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicației. Ulterior în funcție de evoluție la fiecare 6 luni.

2. Ineficiența tratamentului se consideră când:
   a. este necesară implementarea ventilației permanente la mai puțin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:
      - Necesitatea ventilației invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator și excluzând ventilația necesară perioperator)
      - Sau ventilația mecanică permanentă.
   b. pierderea achizițiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).
   c. eșecul achizițiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menține stațiunea în șezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menține ortostațiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.

## VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului național de tratament, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM**

**Definiția afecțiunii**
Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

**I. Indicație terapeutică**
Risdiplam este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q (atrofie musculară spinală /AMS) la pacienţi cu un diagnostic clinic , confirmat genetic , de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, sau doar genetic (presimptomatici) cu una până la patru copii ale genei SMN2.

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**
Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în managementul pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale ale tratamentului cu risdiplam.
Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.

**II.A. Criterii de includere în tratament**

**Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2 si Tip 3**

**a. Obiectivele tratamentului**
Creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menţinerea funcţiei motorii, dobandirea achizitiilor motorii şi ameliorarea funcţiei respiratorii, (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente).

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**
Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam pacienţii simptomatici cu AMS tip 1,2 sau 3 sau presimptomatici care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

- confirmarea genetica a bolii prin prezența unei mutaţii (deleţii) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.
- existenţa unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2
- existenta acordului informat al pacientului/ reprezentantilor lui legali

SAU UNUL DINTRE

- pacienți simptomatici/presimptomatici care au fost deja inițiați pe tratamentul cu risdiplam in alte centre si doresc sa il continue (de exemplu în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultima instanta ) .
- pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis sa le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfacator, reactii adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de initiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen,

din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.

## II.B. Criterii de excludere

**Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3**
Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienţi care în momentul inițierii necesită ventilaţie asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost initiati în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienti.
- pacienti care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost intrerupt din motive medicale.

## III. Tratament

Risdiplam este un modificator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutaţiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.
Deficitul de proteină SMN funcţională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori şi slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

**Doze şi algoritm de administrare**
Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcţie de vârstă şi greutatea corporală.
Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră, în fiecare zi.

Schema de administrare în funcţie de vârstă şi greutatea corporală

**Vârsta şi greutatea corporală Doza zilnică recomandată**

| Vârsta* şi greutatea corporală | Doza zilnică recomandată |
|---|---|
| Nou nascuti si sugari <2luni** | 0,15 mg/kg |
| Vârsta de 2 luni până la < 2 ani | 0,20 mg/kg |
| Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg) | 0,25 mg/kg |
| Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg) | 5 mg |

*varsta corectata pentru nou nascutii prematuri
**Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou nascutii cu varsta mai mica de 16 zile

**Mod de administrare**
Administrare orală.
Înainte de eliberarea din circuitul medical, **risdiplam trebuie reconstituit** de către un farmacist. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijește despre modul în care se pregăteşte doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, risdiplam trebuie administrat după alăptare.

Risdiplam **nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.**

Risdiplam trebuie administrat **imediat după ce a fost extras în seringa pentru administrare orală**.
**Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală şi pregătită o nouă doză.**
**Dacă soluţia de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă şi săpun.**

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghiţit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiţi şi are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă *in situ*, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv. **După administrarea risdiplam, tubul trebuie clătit cu apă.**

**Ajustarea dozei administrate**

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor**
În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puţin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă şi se va administra următoarea doză, la ora programată obişnuită din ziua următoare.

**Dacă o doză nu este înghiţită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă**. Doza următoare trebuie administrată la ora programată obişnuită.

**Vârstnici**
Pe baza datelor limitate provenite de la subiecţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

**Insuficienţă renală**
Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienţi. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficienţă renală.

**Insuficiență hepatică**
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu au fost investigaţi şi pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.

**Sugari**
Utilizarea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni a fost sustinuta de datele de farmacocinetica si siguranta provenite de la copii cu varsta de 16 zile si peste .
Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nounascutii cu varsta mai mica de 16 zile

**Notă:** Pacienţii trataţi cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declaraţiei de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală

(vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

**IV. Contraindicatii**
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienti (lista excipienților se regaseste în rezumatul caracteristicilor produsului).

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**
**Potențială toxicitate embrio-fetală**
În studiile efectuate la animale a fost observată apariţia toxicităţii embrio-fetale. Pacienţii cu potenţial reproductiv trebuie informaţi cu privire la riscuri şi trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului şi timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex feminin, şi 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de iniţierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezenţa sarcinii la pacientele cu potenţial fertil.

**Efecte potenţiale asupra fertilităţii masculine**
Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienţii de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniţia tratamentul, trebuie purtată o discuţie despre strategiile de prezervare a fertilităţii cu pacienţii de sex masculin având potențial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilităţii masculine nu au fost investigate la om.

**Toxicitate retiniană**
Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.

**Utilizarea cu terapie genică pentru AMS**
Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică *SMN1*, nu a fost încă stabilit.

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranță al Evrysdi în tratamentul pacienților cu AMS, tratați anterior, cu alte terapii modificatoare de boala cărora li s-a administrat Evrsydi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei tratați anterior cu nusinersen [n=76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n=14]) este în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții tratati doar cu Evrysdi.

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

**VI.I. Monitorizarea pacientului**

**A. Pacienţi cu AMS Tip 1**
Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.
Se vor efectua evaluarile motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fişei Iniţiale şi Fişei de follow-up.

**1. Date generale:**
- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare "cough-assist.": DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă .

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:
- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

**B. Pacienţi cu AMS tip 2 sau 3**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluari motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**1. Date generale:**
- data apariţiei simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO) – pacienții pediatrici.
- scolioză: DA/NU.
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

**VI.II. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului**

**A. Pacienţi care nu au achizitionat pozitia sezand fara sprijin:**

**a. Evaluarea funcţiei musculare**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei**.**

**Pacienții pediatrici (< 18 ani):**

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei
- Mondiale a Sănătăţii (OMS) (ex. susţine capul da/nu, stă în poziție sezând da/nu; se deplasează da/nu).
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

**Pacienții adulți:**

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infectii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

**B. Pacienţi care au achizitionat pozitia sezand fara sprijin sau pacienții ambulanți**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei**.**
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii:**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.
- spirometria (≥ 5 ani)/ PCF: FVC şi FEV1.

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infectii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**VII.A. Generale:**

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.
Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, intarzierea cu mai mult de 30 zile la programarile de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.
Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

**VII.B. Specifice**

**Pacienţi cu AMS Tip 1**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată dupa 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

**Pacienţi cu AMS Tip 2 sau Tip 3**
Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată dupa 24 luni de tratament:

1) Se constata o scadere de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).
   - La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scadere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de >30 metri.
   - La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scadere cu >2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM).

   Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.
2) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilaţie, > 21 de zile consecutive continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

**Notă**: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experienţă în utilizarea lor.

**VIII. Prescriptori**
Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24- amiotrofia spinala.

Inițierea tratamentului – în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții / părinții (în cazul sugarilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați / susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru inițierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilitatii.
2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacientii minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatile neurologie pediatrica sau pediatrie .
3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacientii adulti atat la initierea cat si la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.
4. Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.
5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată

**Centre acreditate în derularea programului național de boli rare- componenta P6.24 amiotrofia spinală:**

**Centre pentru pacienții AMS pediatrici:**
- Spitalul Clinic de Psihiatrie ”Profesor Doctor Alexandru Obregia” - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii ”Dr. Victor Gomoiu” București - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică
- Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu” București
- Spitalul Clinic Judetean de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Turcanu” Timișoara - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii ”Sfânta Maria” Iași - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică

**Centre pentru pacienții AMS adulți:**
- Institutul Clinic Fundeni - Secția Clinică de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Agrippa Ionescu” Balotesti - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș - Secția Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu” Timișoara - Secția Clinică Neurologie II
- Spitalul Clinic Căi Ferate - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Nicolae Obl” Iași - Secția Clinică Neurologie I

# DCI: MEMANTINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM**

**I. Stadializarea afecţiunii**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;
   - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
   - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca şi în cazul bolii Alzheimer

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

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:
  - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
  - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

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

**Medicaţie specifică substratului lezional**

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

**IV. Monitorizarea tratamentului**

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

**Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

**V.** Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VI.** Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

# DCI: MILNACIPRANUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 225, cod (N002F): DCI MILNACIPRANUM**

**Forme farmaceutice cu administrare orală**

**I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ** este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

**II. Stadii:** episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

**III. Criteriile de includere** sunt cele din ICD-10.

**IV. Tratamentul** episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

**V. Monitorizarea tratamentului** se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

**VI. Schimbarea tratamentului** (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

**VII. Reluarea tratamentului** se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

**VIII. Prescriptori**: medicii psihiatri.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM**

## I. Definiţia afecţiunii

Migrena este una dintre cele mai disabilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicranică, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieții pacientilor.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoțită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă. Mai mult, o minoritate dintre cei afectați dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.

Criteriile de diagnostic ale migrenei sunt definite de catre ICHD-3 “The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia 2018, 38 (1); 1- 211”).

**Migrena episodică (ME)** se caracterizează prin dureri de cap care apar în mai puțin de 15 zile pe lună. **Migrena cronică (MC**) este definită ca „dureri de cap pe cel puțin 15 zile pe lună timp de cel puțin 3 luni, cu caracteristicile migrenei pe cel puțin 8 zile pe lună”.

## II. Indicatia (face obiectul unui contract cost volum):

Galcanezumab este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

## III. Doze și mod de administrare

**Doza recomandată** este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială.
Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

## IV. Criterii de includere a pacienţilor in tratament

Pacienti adulti care au cel putin 4 zile de migrena pe luna
Conform recomandarilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacientii cu migrena episodica sau cronica, care au indicatie de medicatie de preventie se recomanda utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGPR ca medicatie de prima intentie, clasa terapeutica din care face parte galcanezumab.

## V. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
Lipsa raspunsului la tratament

## VI. Evaluarea tratamentului

Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la inițierea tratamentului. Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesității de a continua tratamentul cu regularitate.

**VII. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice**

Dacă medicul curant consideră necesar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fara intrerupere.

- In cazul pacientilor cu migrenă care întrerup tratamentul, se poate reincepe tratamentului cu galcanezumab dacă migrena se agravează după oprirea medicatiei cu galcanezumab
- In cazul pacientilor cu migrenă și utilizarea excesivă a medicamentelor - Medication overuse (MO), recomandarile EHF 2022 sugereaza oferirea galcanezumab

**VIII. Prescriptori:** tratamentul se iniţiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie.”

## DCI: OLANZAPINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt (**319, 320**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **320** - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)
- **321** - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
- **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 20 mg/zi (forma orală), 300 - 600 mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.

La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual; Profil lipidic: iniţiere, la 3 luni şi apoi anual.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecţie.

# DCI STIRIPENTOLUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM**

**INDICAŢII:** Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

**1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:**

- Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

**2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:**

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficienţă hepatică şi/sau renală

**3. Doze şi mod de administrare:**

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puţin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Iniţierea se va face în spital, cel puţin atunci când se decide iniţierea la vârsta sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creşteri de doză sunt dependente de vârstă:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;
- copiii cu vârsta 6 - 12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/zi în 4 săptămâni;
- copiii şi adolescenţii > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecăţii clinice a medicului prescriptor.

- Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS (Sindrom Dravet).
- Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
- Nu există suficiente date de eficacitate şi siguranţa privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.
- Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat la adulţi pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.
- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).
- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.

**4. Efectuarea investigaţiilor la pacienţii care primesc stiripentol**

- **La iniţiere** se evaluează hemograma, funcţia hepatică şi renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se iniţiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreţinere, aceste investigaţii se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcţie de reacţia clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.
- **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma şi testarea funcţiei hepatice.

**5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

- Monitorizarea se va face în prima lună - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3 - 6 luni de către medicul curant al pacientului.
- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potenţialele interacţiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor şi schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienţei clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a iniţiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg pe zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariţiei semnelor clinice de reacţii

adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolenţă, hipotonie şi iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

- **Valproat.** Posibilitatea interacţiunii metabolice dintre stiripentol şi valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4.
- La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.
- Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.
- Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.
- Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).
- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.
- Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):
  - Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).
  - Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.
  - Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
  - Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).
- Asocieri care impun prudenţă:
  - Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.
  - Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.
  - Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
  - Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
  - Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam.
- forma pulbere pentru suspensie orală are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate.

**6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

- Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referinţă.
- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol

**7. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Lipsa eficacităţii clinice
- Reacţii adverse severe sau contraindicaţii
- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare
- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.

**8. Reluare tratament (condiţii):** Urmând criteriile prezentului protocol

**9. Prescriptori:**

STIRIPENTOL poate fi **iniţiat** numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la adulţi. Prescrierea poate fi continuată şi de medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a iniţiat tratamentul.

**DCI BRIVARACETAMUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM**

**I. Indicaţie: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţii epileptici, adulţi şi copii, începând cu vârsta de 2 ani**

**II. Criterii de includere in tratament**

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 2 ani
2. Se va lua în considerare la pacienţii care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacţii adverse

**III. Tratament**

1. **Condiţionare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, solutie orala 10 mg/ml
2. Doza terapeutică

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorului să administreze Briviact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

**Adulți** Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacţiile adverse potenţiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineaţa şi una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

*Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult*

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

*Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg*

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

*Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg*
Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

| **Doza inițială recomandată** | **Doza de întreținere recomandată** | **Intervalul de doze terapeutice*** |
|---|---|---|
| **Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți** | | |
| 50 mg/zi (sau 100 mg/zi)** | 100 mg/zi | 50 - 200 mg/zi |
| **Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg** | | |
| 1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)** | 2 mg/kg/zi | 1 - 4 mg/kg/zi |
| **Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg** | | |
| 1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)** | 2,5 mg/kg/zi | 1 - 5 mg/kg/zi |

* În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficace.
** În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic

În situatia in care se utilizeaza solutia orala, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicaţia poate fi instituită în doze terapeutice de la iniţiere luând în considerare tolerabilitatea şi vor fi ajustate conform cu particularităţile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potenţiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienţilor să ia o doză imediat ce îşi aduc aminte şi să ia doza următoare la ora obişnuită dimineaţa sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentraţiei plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate şi se poate preveni apariţia crizelor favorizate de întreruperea temporară.

## IV. Atentionari si precautii special pentru utilizare

**Evenimentele adverse** identificate în studiile clinice, în funcţie de frecvenţa acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (≥ 10%): ameţeală, somnolenţă,
- frecvente (≥ 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greaţă, vărsături, constipaţie, infecţii respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puţin frecvente (≥ 1/1000, < 1%): neutropenie, ideaţie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitaţie.

**Populaţii speciale:**

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficienţa renală: nu sunt necesare ajustări de doză

Insuficienţă hepatică: Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienţii adulţi cu afecţiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

| **Vârsta și greutatea corporală** | **Doza inițială recomandată** | **Doza zilnică maximă recomandată** |
|---|---|---|
| Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți | 50 mg/zi | 150 mg/zi |
| Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg | 1 mg/kg/zi | 3 mg/kg/zi |
| Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg | 1 mg/kg/zi | 4 mg/kg/zi |

- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluţia sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii şi a alăptării.
- Nu sunt date care să susţină un efect asupra fertilităţii.

**Precauţii speciale:**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate si solutia orala de brivaracetam conţin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluția orală conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.
Soluţia orală conţine parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacţii alergice (posibil întârziate).
Soluţia orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienţii care dezvoltă somnolenţă, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acţiunea asupra SNC. Aceştia sunt sfătuiţi să evite aceste activităţi până la compensarea acestor efecte.

**Interacţiuni farmacodinamice:**

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam faţă de placebo la pacienţii trataţi concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranţă sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcţiei psihomotorii, atenţiei şi memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

**Interacţiuni farmacocinetice:**

Concentraţiile plasmatice de brivaracetam pot creşte la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacţiuni mediate de CYP2C19 cu relevanţă clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienţii care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

**Interacţiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)**

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam
   Concentraţiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

   Alţi inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie iniţiat şi încheiat cu precauţie.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente
   Riscul de interacţiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

## V. Monitorizarea tratamentului /criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

1. Nu există indicaţie pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicaţie pentru monitorizarea nivelului plasmatic

## VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.
Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).
După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

## VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulţi sau neurologi pediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.

**DCI: RISPERIDONUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM**

**I. Clasa de medicamente:**
Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**
Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forme orale
**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demenţa moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor şi alte tulburări de comportament şi emoţionale apărând, de obicei, în perioada copilăriei şi adolescenţei (**354**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **318** - Alte tulburări psihotice neorganice
- **321** - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)
- **302** - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)
- **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)
- **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivităţii persistente la copii peste 5 ani şi adolescenţi - maxim 6 săptămâni)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 5 ani şi adolescenţi)

Forma parenterală cu eliberare prelungită
**a.** Principale
- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- Tratamentul de întreţinere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 4 - 8 mg/zi, maxim 16 mg/zi (forma orală); 25 - 37,5 mg/2 săptămâni, maxim 50 mg/2 săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).
- Copii şi adolescenţi cu greutatea < 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.
- Copii şi adolescenţi cu greutatea $\geq$ 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică
Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM**

## DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvenţă după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 şi 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalenţă de circa 1% la vârsta de 65 ani şi de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definitoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât și secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecțios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecinţa unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior şi care, progresând, determină la un moment dat o degenerescenţă şi a celulelor dopaminergice din substanţa neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activităţii motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecţiune cu evoluţie progresivă, care începe cu mulţi ani înaintea debutului clinic şi care are o evoluţie continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

## DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidențierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu și cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care pot avea un tablou clinic asemănător ( v. Ghidul de diagnostic și tratament al SNR ).

Alături de examenul clinic, investigația de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puțin un examen CT cerebral.

## TRATAMENTUL AFECȚIUNII

În stadiile mai avansate de evoluție, tratamentul este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapa la alta reevaluare și individualizare și este în conformitate cu ghidurile de tratament internaționale, adoptate și de Societatea de Neurologie din România în ghidul național de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar şi celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieţii zilnice şi independenţa pacientului pentru efectuarea activităţilor curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienţi este apariţia complicaţiilor medicamentoase induse de medicaţia dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, creşte riscul de apariţie a fluctuaţiilor motorii şi non-motorii precum şi a

diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.
Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situaţie se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, **fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)** (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

## I. Indicaţie terapeutică:

Tratamentul fluctuaţiilor motorii (fenomenul „on-off") la pacienţii cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

## II. Criterii de includere în tratament:

În situația în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deşi pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina). Apomorfina este recomandată ca soluție terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing–off"), pentru raspunsul de tip „delayed-on/no-on", pentru fenomenele de „off" (motorii si non-motorii), pentru fenomenele de „on-off". (*Ref. Ghidul de diagnostic si tratament in boala Parkinson al Societatii de Neurologie din Romania)*

Pacienţii selectaţi pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off" şi să-şi injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziţie o persoană care îi îngrijeşte, capabilă să efectueze injecţia atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agonişti de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfină să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficace și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfină, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

## III. Criterii de excludere a pacienților din tratament

- pacienții care au contraindicație la apomorfină:
  - pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
  - copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

- tratamentul cu apomorfină HCl nu trebuie administrat la pacienţii care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.
- apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfină sau la orice excipienți ai medicamentului.
- apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

## IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare

**Mod de administrare**

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă **(face obiectul unui contract cost-volum)** se administrează pe cale subcutanată prin injecţie intermitentă, în bolus.
Apomorfina 5 mg/ml soluţie perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administreaza sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

**Doze**

**a) pentru administrarea subcutana, intermitenta**

**Determinarea dozei prag**

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:
1 mg de apomorfină HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 – 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau „off" iar pacientul trebuie ţinut sub observaţie timp de 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obţine un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfină HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ţinut sub observaţie timp de alte 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns adecvat. Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecţii progresive, cu un interval de cel puţin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obţine un răspuns motor satisfăcător.

**Stabilirea tratamentului**

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecţie subcutanată la nivelul părţii inferioare a abdomenului sau părţii externe a coapsei, la primele semne de apariţie ale unui episod„off”. Modificarea dozei poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, în mod obişnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 – 30 mg, administrată sub formă de 1 – 10 injecţii şi uneori nu mai puţin de 12 injecţii zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg, iar injecţiile administrate separat în bolus nu trebuie să depăşească 10 mg.

**b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă**

Pacienţii care au demonstrat un răspuns bun în perioada „on” (fără simptomatologie) în decursul etapei iniţiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecţii intermitente sau

care necesită injecţii numeroase şi frecvente (mai mult de 10 injecţii zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe şi/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă şi/sau injectomat care trebuie utilizate şi stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesităţile particulare ale pacientului.

**Determinarea dozei prag**

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniţia cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcţie de răspunsul individual zilnic. Creşterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depăşească 0,5 mg, la intervale de cel puţin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepţia cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopţii, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranţa la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puţin 4 ore pe timpul nopţii. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienţii să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar şi conform indicaţiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agonişti de dopamină.

**Stabilirea tratamentului**

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg.

## V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudenţă la pacienţi cu *boli renale, pulmonare sau cardiovasculare* precum şi la *persoane predispuse la greaţă şi vărsături*. Se recomandă prudenţă suplimentară în timpul iniţierii tratamentului la pacienţii vârstnici şi/sau debilitaţi.
- Deoarece administrarea de apomorfină poate provoca hipotensiune arterială, chiar şi în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenţie la pacienţii cu *cardiopatie preexistentă* sau la *pacienţii cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele*, în special la pacienţii cu hipotensiune posturală preexistentă.
- Deoarece administrarea de apomorfină, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudenţă atunci când se tratează *pacienţi cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor*. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, de exemplu *insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT*. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte

asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă.

- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la *hipokaliemie*, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.
- Administrarea de apomorfină este asociată cu *reacţii subcutanate locale*. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularităţi sau induraţii.
- La pacienţii cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat *anemie hemolitică şi trombocitopenie*. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca şi în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.
- Se impune prudenţă când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele *neuroleptice* pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. *Interacţiunea între clozapină şi apomorfină este posibilă*; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicaţiilor neuropsihice. Chiar şi în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potenţa efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT.
- Problemele neuropsihice coexistă la mulţi pacienţi cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfină. Se impune o atenţie specială atunci când se administrează apomorfină la aceşti pacienţi.
- Administrarea de apomorfină a fost asociată cu apariţia *somnolenţei și cu apariţia episoadelor de somn cu debut brusc*, în special la pacienţii cu boală Parkinson. Pacienţii trebuie informaţi asupra acestui lucru şi sfătuiţi să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfină. Pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată înconsiderare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.
- *Tulburări ale controlului impulsurilor* - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburari ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizaţi de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependenţa patologică de jocurile de noroc, creşterea libidoului , hipersexualitatea , cumpăratul compulsiv , creştere necontrolată a apetitului si consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienţii trataţi cu agonişti dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.
- *Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD)* este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfină. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă în pen multidoză conţine bisulfit de sodiu, care poate provoca rareori reacţii alergice severe şi bronhospasm. apomorfina Pen 10 mg/ml conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esenţă „fără sodiu.

## VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

## VII. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu apomorfină trebuie iniţiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul bolii Parkinson.”

„**DCI: QUETIAPINUM**

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II.Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată şi prelungită

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră – adjuvant (**321**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**315** – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

**317** – Tulburare schizo-afectivă

**303** – Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

**325** – Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

**338** – Tulburari de personalitate (adjuvant)

IV.Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 150-300 mg/zi, maxim 800mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM**

**I. Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul schizofreniei la adulţi (cod **312** conform CIM revizia a 10-a)

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere**
- Diagnostic confirmat de schizofrenie, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

**2. Criterii de excludere**
- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

**III. Tratament**
- Doza iniţială recomandată este de 1,5mg. Creşterea dozelor se face progresiv, pe baza evaluării clinico-evolutive, cu câte 1,5mg, o dată pe zi, până la doza eficace. Doza maximă zilnică este de 6mg.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**IV. Contraindicaţii**
- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil).
- Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină).

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**
- Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, mai ales la pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută.
- Monitorizarea periodică a glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat.
- Monitorizarea periodică a greutăţii şi IMC.
- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

**VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**
Evaluarea tratamentului se face la câteva săptămâni de la iniţiere şi după fiecare ajustare a dozelor. Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile, insuficienţă hepatică sau renală severă confirmată.

**VIII. Prescriptori**
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

## DCI:AMISULPRIDUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi depresia cu simptome psihotice (**321**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburări schizo-afective

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400 - 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.
- Simptome negative: doza zilnică recomandată 50 - 300 mg/zi, maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM**

**I. Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul episoadelor depresive majore la adulţi (cod **321** conform CIM revizia a 10-a)

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere**

- Diagnostic confirmat de depresie majoră, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

**2. Criterii de excludere**

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

**III. Tratament**

- La pacienţii cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică iniţială şi de întreţinere este de 10mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5mg (doză minimă zilnică) şi 20mg (doză maximă zilnică).
- La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani, doza iniţială este de 5mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauţie la doze zilnice mai mari de 10mg la această categorie de pacienţi.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

**IV. Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Prudenţă la asocierea unui alt antidepresiv.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

**VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**
Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

**VIII. Prescriptori**
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM**

**I. Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulţii care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere**

- Diagnostic confirmat de depresie rezistentă la tratament, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului şi monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.

**2. Criterii de excludere**

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicaţii majore, vârsta sub 18 ani, pacienți cu cu insuficiență hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.

**III. Tratament**

Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:

1. **Etapa de inducţie**: săptămânile 1-4
   - În ziua 1 se administrează doza de iniţiere. Dozele ulterioare vor fi administrare de două ori pe săptămână.
2. **Etapa de întreţinere**: începând cu săptămâna 5
   - Pe parcursul săptămânilor 5-8, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână. Începând cu săptămâna 9, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni, în funcţie de răspunsul la tratament şi evoluţia clinică.

Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:

- SSRI - escitalopram sau sertralină. Cu prudenţă, pot fi administrate şi alte substanţe din această clasă.
- SNRI - duloxetină sau venlafaxină cu eliberare prelungită

Înaintea administrării, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte şi să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activităţi care necesită vigilenţă mentală şi coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.

Tensiunea arterială va fi măsurată înaintea administrării. Ca regulă, o valoare peste 140/90 mmHg impune evaluarea raportului risc-beneficiu pentru administrarea esketaminei.

Administrarea spray-ului nazal de esketamină se face de către pacient, sub supravegherea personalului medical, conform procedurii descrise în prospect.

După administrare, pacientul va fi monitorizat timp de 1-2 ore în privinţa tensiunii arteriale şi a stării de vigilenţă, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.

La sfârşitul perioadei de inducţie se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreţinere. În situaţia în care pacientul prezintă indicaţie de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

Graficul de administrare şi ajustarea dozelor în funcţie de vârstă şi evoluţia clinică sunt redate în tabelul de mai jos.

| Vizita | Adulţi < 65 ani | Adulţi ≥ 65 ani |
|---|---|---|
| ***Etapa de inducţie*** | | |
| Săptămâna 1 | | |
| Iniţiere - Vizita 1 | 56mg | 28mg |
| Vizita 2 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 2 | | |
| Vizitele 3 și 4 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 3 | | |
| Vizitele 5 și 6 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 4 | | |
| Vizitele 7 și 8 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| ***Etapa de întreţinere*** | | |
| Săptămâna 5 | | |
| Vizita 9 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 6 | | |
| Vizita 10 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 7 | | |
| Vizita 11 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 8 | | |
| Vizita 12 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Din săptămâna 9 | | |
| Vizita 13 şi în continuare, la 1 sau 2 săptămâni | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |

## IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Tensiune arterială necontrolată terapeutic.
- Istoric de AVC sau boală anevrismală
- Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic
- Pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Comorbidităţi psihiatrice (adicţii, tulburări psihotice, tulburare bipolară).
- Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.
- Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potențial pentru făt și opțiunile clinice/terapeutice.

## VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducţie şi ulterior la 3-6 luni.

## VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

## VIII. Prescriptori

Iniţiere şi continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unitaţile sanitare de specialitate prin care se deruleaza subprogramul P11.2 – Tulburare depresivă majoră.”

**DCI IDEBENONUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM**

## I. INDICATII

Neuropatia Optica Ereditara Leber – pentru pacientii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezinta semne si simptome de boala Leber.

## II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

Idebenonum este indicat atunci cand pacientul, la testarea genetica, prezinta o mutatie punctuala la nivelul ADN-ului mitocondrial. In 90% din cazuri sunt incriminate cel putin una dintre cele trei mutatii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina aparitia semnelor clinice de boala, iar in 10% din cazuri pot aparea alte mutatii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe langa faptul ca testul genetic trebuie sa fie pozitiv, pacientul trebuie sa prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu conditia ca debutul simptomatologiei sa fie sub 60 luni la momentul initierii terapiei):

a. Aparitia nedureroasa, in general subacuta/acuta a scaderii acuitatii vizuale la nivel central/centrocaecal;
b. Prezenta unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienti), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalandu-se, in general, intr-un interval de 8-12 saptamani de la afectarea primului ochi:
c. Scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
d. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), in special pe axa rosu-verde;
e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
f. Aparitia unui pseudoedem la nivelul discului optic si fragiliziarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) si axonilor lor.

## III. CRITERII DE EXCLUDERE

a. Pacientii la care debutul simptomatologiei a avut loc in urma cu mai mult de 60 luni.
b. Pacientii care sufera de alte neuropatii sau afectiuni oculare degenerative care determina scaderea severa a acuitatii vizuale: nevrita optica, atrofia optica dominanta, neuropatie toxica sau nutritionala, glaucom.

## IV. METODE DE DIAGNOSTIC

a. Anamneza amanuntita (mutatiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie materna, fara contributie paterna; femeile au o sansa semnificativ mai mica de a dezvolta forma clinica a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtatoarele uneia dintre mutatiile genetice antementionate, in timp ce barbatii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o forma clinica a bolii, in special in intervalul de varsta 15-35 ani; manifestarile clinice ale bolii Leber pot fi declansate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic si emotional)

b. Testarea acuitatii vizuale - scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
c. Campul vizual – scotom central sau centrocecal;
d. Examenul fundului de ochi - in faza acuta pot aparea tortuozitati vasculare si inflamatia (fara extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamatia, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporala spre inferior-nazala;
e. **Testul genetic (standardul de aur in diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetica pozitiva prin aparitia unei mutatii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (in 90% din cazuri sunt prezente mutatiile majore,11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar in 10% din cazuri alte mutatii minore).

## V. TRATAMENT

a. Doze: Idebenona se administreaza oral, doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi – 300mgX3/zi.
b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament,
   Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului vizual si a perceptiei culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesara pentru:
   - determinarea raspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorarii acuitatii vizuale;
   - evaluarea continuarii ameliorarii acuitatii vizuale (cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca intre doua evaluari succesive),
   - confirmarea stabilizarii bolii prin obtinerea acelorasi rezultate intre doua evaluari succesive.

   In situatia in care, dupa primele sase luni de tratament, se confirma raspunsul terapeutic, monitorizarea se continua o data la 6 luni.
c. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanța activa sau la oricare dintre excipienții sai.
d. Reactii adverse: Idebenona are o buna tolebilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind usoare sau moderate ca intensitate (care nu necesita, in general, intreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoza.

## VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE.

In vederea evaluarii raspunsului la tratament se utilizeaza urmatoarele criterii:

- **recuperarea clinica relevanta (RCR)** care presupune imbunatatirea acuitatii vizuale cu cel putin 10 litere (2 randuri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar inca pot distinge ultimul rand de caractere, sau 5 litere (primul rand pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care se aflau in imposibilitatea de a distinge cel mai mare rand de caractere;
- **stabilizare clinica relevanta (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticati precoce si care au inca o vedere reziduala buna (in momentul initierii tratamentulu) si consta in mentinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuala sub logMAR 1.0).

## VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI.

Se administreaza Idebenona in doza zilnica de 900 mg/zi pana cand se observa un raspuns terapeutic, pentru o perioada de maxim 24 de luni. Se fac evaluari la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul aparitiei raspunsului CRR (recuperare clinica relevanta).

a. Daca raspunsul nu apare la primele evaluari, se poate continua tratamentul pana la maxim 24 luni cand medicul de specialitate oftalmolog va face o noua evaluare clinica. Daca la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observa nici un raspuns (in termeni de recuperare acuitate vizuala), terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai raspunda.
b. Daca pacientul raspunde (apare raspuns favorabil in termeni de recuperare acuitate vizuala) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul pana la faza de platou (aceleasi valori intre doua evaluari succesive). Pacientul trebuie sa continue tratamentul inca 1an dupa faza de platou, pentru stabilizare, fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.

## VIII. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

a. Absenţa raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale la primele evaluari sau pana la maxim 24 luni de la initierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie intrerupt.
b. Daca intre doua evaluari succesive nu se mai observa nici un beneficiu in termeni de recuperare a acuitatii vizuale (pacientul intra intr-o faza de platou a recuperarii acuitatii vizuale), tratamentul trebuie continuat inca 1 an si apoi oprit, dar fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.
c. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipienti.

## IX. PRESCRIPTORI.

Medici din specialitatea de oftalmologie.

**DCI ARIPIPRAZOLUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

**a.** Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal şi episodul mixt.

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** - Tulburarea schizo-afectivă
- **321** - Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 6 ani şi adolescenţi)
- **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) şi tulburare afectivă bipolară (**320**).

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).
  Iniţierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcţie de evoluţia clinică şi evaluarea interacţiunilor medicamentoase:
  - **a.** O injecţie de 200 - 400mg şi continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10-20mg timp de 14 zile, apoi o injecţie de 300 - 400mg/lună în funcţie de evoluţia clinică
  - **b.** Două injecţii de 200 - 400mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20mg, apoi o injecţie de 300 - 400mg/lună în funcţie de evoluţia clinică
- Copii şi adolescenţi. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 297 cod (N07XX06): DCI TETRABENAZINUM**

Tetrabenazina este un medicament care acționează la nivelul sistemului nervos central, probabil printr-o depleție reversibilă a monoaminelor cerebrale.

## I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ

Tratamentul simptomatic al mișcărilor involuntare în boala Huntington.

## II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- Varsta >18 ani
- Pacient cu diagnostic confirmat de boala Huntington care prezinta mișcări involuntare (de tip coreic, atetozic, etc.) care interferă cu calitatea vieții acestuia

## III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII

- Pacienții alergici la tetrabenazină
- Pacienții tratați cu rezerpină
- Pacienții tratați cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO)
- Pacienții cu afecțiuni hepatice
- Pacienții diagnosticați cu boală Parkinson
- Pacienții diagnosticați cu depresie
- Pacienții care prezintă ideație de auto-vătămare sau suicide
- Pacientele care alăptează
- Pacienții diagnosticați cu feocromocitom
- Pacienții diagnosticați cu o tumoră dependent de prolactină (de ex. cancer mamar, tumori hipofizare)

## IV. TRATAMENT

Comprimatele se administrează cu un pahar cu apă. Tratamentul se începe cu jumătate de comprimat de 25 de mg o dată pe zi (12,5 mg tetrabenazină), frecvența administrării poate fi crescută la până la trei doze pe zi și doza poate fi escaladată treptat, cu câte o jumătate de comprimat la 3-4 zile, până la doza maximă admisă, de 8 comprimate (200 de mg) zilnic sau până la apariția efectelor adverse (sedare, parkinsonism, depresie). Dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare este puțin probabil ca această ameliorare să survină ulterior.

## V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

Nu se recomandă a se prescrie Tettrabenazina în asociere cu următoarele medicamente: levo-dopa, rezerpină, inhibitori de MAO-B, anumite antidepresive, opioizi, beta-blocante, antihipertensive, hipnotice, neuroleptice.

Se recomandă abținerea de la consumul de alcool pe tot parcursul tratamentului cu tetrabenazină.

Antidepresivele care inhibă CYP2D6 (fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă, chinidină) pot crește concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al tetrabenazinei și dozele au nevoie de ajustare adesea.

Tetrabenazina nu trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării.

Este posibil ca tetrabenazina să inducă somnolență la anumiți pacienți și în acest fel să interfere cu capacitatea de a conduce vehicule și utilaje, există însă o variabilitate de răspuns individual importantă.

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale (scăderea tensiunii arteriale este un efect advers care apare la până 10% dintre pacienți). Pacienții trebuie urmăriți pentru detectarea apariției efectelor adverse celor mai frecvente, și anume somnolența (mai ales la doze mari), depresia, parkinsonismul.

## VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMNTULUI

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în condiția:

- alergiei la tetrabenazină
- apariției unor reacții adverse semnificative, care interferă cu calitatea vieții pacienților (somnolență, depresie, parkinsonism, etc.).
- dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare

## VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tetrabenazină trebuie inițiat/recomandat/continuat de către un medic din specialitatea neurologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE**

**I. Definiţia afecţiunii:**

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele și axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice și de cogniție. SM a fost clasificată conform evoluției clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recurenta.

Dificultatea la mers este frecventă la pacienții cu SM și are un impact major asupra calității vieții. Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică și socială, conducând la pierderea productivității și a independenței.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS – Expanded Disability Status Scale) va fi folosită ca și instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unități incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvențial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală și 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.

Tratamentul poate fi administrat pacienților diagnosticați cu slceroză multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienții adulți cu scleroză multiplă.

**III. Criterii de includere**

- Vârsta: peste 18 ani
- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puțin 3 luni
- Scor EDSS intre 4.0 – 7.0 (inclusiv)
- Prezența dificultatilor la mers

**IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanțe care conțin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziția tabletei de Fampiridină
- Pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei <80 mL/min/1.73m$^2$)
- Utilizarea concomitenta cu medicamente care acționează ca inhibitori ai transportului cationilor organici 2 (OCT2) de exemplu: amprenavir, ciclosporina, cimetidină, dexametazonă, esomperazol, estradiol, famotidină, pirimetamină, prbenecid, procainamidă, rabeprazol, ranitidină, ritonavir, testosteron, tipranavir, trimetoprim.
- Pacienții care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.

**V. Modalitate de administrare (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

- **Doza**: 10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineața și unul seara)
- Nu este necesară administrarea cu frecvență mai mare sau la dozele mai mari decât cele recomandate
- Comprimatele nu trebuie luate împreună cu alimente, se administrează pe cale orală.
- Studiile clinice au identificat apariția beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni
- În cazul evidențierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.
- **Durata medie a tratamentului**: Până la declinul abilităţii la mers.

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

Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacității de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanță de aproximativ 7 m (T25FW – Timed 25 Foot Walk) sau scala mersului pe jos în 12 itemi pentru scleroza multiplă (MSWS12 – Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale) pentru evaluarea progreselor în decurs de două până la patru săptămâni.

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

- Reacţii adverse severe
- Comorbidităţi – Insuficiență renală severă (Clearance al creatininei <50 mL/min/1.73m$^2$);
- Pacienți care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină crește riscul de apariție a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauție în prezența factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariție)
- Non-responder: La pacienții care prezintă un declin al abilității la mers, cu absența îmbunătățirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puțin 20% față de săptămâna 0 la două săptămâni de la inițierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.

**VII. Reluare tratament (condiţii)**

- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienții non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW și MSWS12. La constatarea îmbunătățirii dizabilității cu cel puțin 20% față de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic și va continua tratamentul pentru cel puțin 6 luni.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se mai constată niciun beneficiu clinic după evaluarea ulterioară perioadei de wash-out.

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea Neurologie cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM**

Protocol terapeutic Pitolisant (Wakix), tablete pentru uz oral

**I.Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost-volum)**
La adulti, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fara cataplexie

**II Criterii de includere in tratament**
Pitolisant acționează ca antagonist al receptorilor histaminici H3 și este indicat în tratamentul somnolenței diurne excesive la pacienții adulți diagnosticați cu narcolepsie cu sau fără cataplexie

**III. Tratament. Doze si mod de administrare**
Medicamentul se administrează o singura data pe zi, dimineață la trezire
Tratamentul trebuie administrat în cea mai mică doză eficace, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere/descrestere a dozei, fără a depăși doza de 36 mg/zi:

- Saptamana 1: se va inița tratamentul cu doza de 9 mg o data pe zi
- Saptamana 2: se poate creste doza la 18 mg o data pe zi sau reduce la 4,5 mg/zi
- Saptamana 3: se poate creste la doza maxima recomandata de 36 mg o data pe zi

Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment înfuncție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.
Particularitati de dozare:

Insuficienta hepatica moderată: doza inițială va fi 9 mg o data /zi și se va titra pana la maxim 18 mg o data pe zi după 14 zile.
Insufucienta renala moderată și severa: doza inițială de 9 mg o data /zi se va titra pana la 18 mg o data pe zi după 7 zile. În stadiul avansat al insuficientei renale nu este indicată administrarea Pitolisant.
Metabolizare deficitara pe calea CYP2D6: doza maxima recomandata este de 18 mg o data pe zi.

**IV.Contraindicatii**
Insuficienta hepatica și renală severa

**V. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare**
Precautii: creșterea intervalului QT, va fi evitata asocierea cu medicamente care la rândul lor cresc intervalul QT, precum și la pacienții aflați la risc pentru creșterea intervalului QT.
Intervalul QT va fi monitorizat atunci când medicamentul este administrat la pacientii cu insuficienta hepatica și renala.

<u>Interactiuni medicamentoase:</u>
Inhibitori puternici ai CYP2D6: paroxetine, bupropion, fluoxetina. Aceste medicamente cresc expunerea la pitolisant. Se poate decide înjumătățirea dozei zilnice.

Inductori puternici CYP2D6: rifampicina, carbamazepina, fenitoin. Aceste medicamente scad expunerea la pitolisant. Se poate lua decizia dublării dozei de pitolisant.

Antagonistii receptorilor H1 cu acțiune centrală vor fi evitați în combinație cu pitolisant. Din aceasta categorie fac parte: feniramina, clomipramina, imipramina, prometazina, mirtazapina
Alte interacțiuni au mai fost înregistrate cu : contraceptivele orale, midazolam și ciclosporina cărora le reduce eficacitatea în tratamentul combinat.

Sarcina și alăptarea
Nu sunt suficiente date în registrele de sarcina privind uzul uman de Pitolisan la femeile gravide sau pe timpul alăptării. Cazurile înregistrate deja în registrele de sarcina nu au arătat un risc major asociat cu acest tratament privind malformații fetale, avort spontan sau complicații ale sarcinii. In studiile animale la șoarece și iepure administrarea medicamentului a produs teratogeneza și întârziere în dezvoltare.

Utilizarea pitolisant la populația vârstnică
Nu s-au observat diferențe majore privind tolerabilitate și eficacitatea medicamentului pitolisant dar se poate menționa o sensibilitate mai mare la reacții adverse a pacienților cu funcție hepato-renala liminară.

## VI. Reactii adverse
Reactii adverse: cele mai comune care depășesc de 2 ori incidenta reacțiilor adverse din grupul tratat cu placebo în studiile clinice sunt insomnie, greață și anxietate. Pe langa acestea în studiile clinice au mai fost raportate cefalee, Infecții de cai aeriene superioare, dureri musculo-scheletice, tahicardie, halucinații (vizuale și hipnagogice), scăderea apetitului, cataplexie, xerostomie, reacții cutanate (prurit, rash, eczema).

## VII. Criterii de întrerupere a tratamentului
Tratamentul va fi intrerupt doar cu acordul medicului care l-a initiat. Printre criteriile de intrerupere se numara lipsa eficacitatii tratamentului sau aparitia unor efecte adverse ce nu pot fi tolerate de pacient.

## VIII. Prescriptori
Tratamentul va fi initiat de catre un medic neurolog cu experienta in tratamentul tulburarilor de somn. Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate, eficacitatea continua a tratamentului trebuie evaluata in mod regulat de catre medic.”

**DCI PATISIRANUM**

## Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM

**BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)**

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

**I. Indicaţia:**

- PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină** (**amiloidoză hATTR**) **la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**
- PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care ţinteşte în mod specific o secvenţă conservată genetic din regiunea 3' fără translaţii a tuturor ARNm ai TTR cu mutaţii şi de tip sălbatic.
- PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulaţie.
- Printr-un proces natural, numit **interferenţa ARN** (ARNi), PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.**

**II. Criterii de includere pentru indicaţie**

- **Initierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face dupa stabilirea cu certitudine a diagnosticului in centre cu expertiza in managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/si hematologie), prin examen clinic si de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de**

**catre un medic neurolog care are competenta oficiala in acest domeniu de explorari, este obligatoriu)**

- Reducând concentrațiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate și **orice semne sau simptome oculare datorate deficienței de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu PATISIRANUM.**
- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace.**

**III. Tratament - Doze, condiţiile de scădere a dozelor:**

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni**.

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

**Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi** la pacienții tratați cu PATISIRANUM.

**Premedicație necesară:**

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicațiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații pentru a reduce riscul de RAP

**Doză omisă**

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie

continuată conform schemei inițiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

**Mod de administrare**

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni.**

Seturile și liniile de perfuzie trebuie **să nu conțină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).**

Soluția diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie**. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infiltrației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.

Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ținut sub observație și ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

**Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienții care au tolerat bine cel puțin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.**

**Durata tratamentului**:

- Tratamentul continuă la pacientii cu indicatia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului. In studiile clinice care au dus la inregistrarea produsului s-a observat dupa 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii , semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate si dupa 18 luni de tratament.
- Concentrația serică media a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg.; după doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentrațiilor serice de TTR după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și respectiv 84%.
- Reducerea concentrațiilor serice de TTR s-a menținut în cazul administrării continue.

**<u>IV. Criterii de excludere din tratament:</u>**

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Siguranța și eficacitatea PATISIRANUM la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):**

- Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și să fi revenit la normal înainte să se încerce concepția.
- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepția situației în care femeia gravidă prezintă semne de deficiență de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depășească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficiență de vitamina A în trimestrul al treilea.
- La pacienții tratați cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienții care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la ≥ 2% dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dorsalgia, greața, durerea abdominală, dispneea și cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienților trebuie să li se administreze premedicația în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei.
- **În cazul apariției unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei și instituirea tratamentului medical** (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.
- Administrarea perfuziei de PATISIRANUM **trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.**
- **Unii pacienți care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**
- Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienții tratați cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) și reacțiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacție adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacție asociată perfuziei (0,7%).

| **Aparate, sisteme și organe** | **Reacție adversă** | **Frecvența** |
|---|---|---|
| Infecții și infestări | Bronșită | Frecvente |
| | Sinuzită | Frecvente |
| | Rinită | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Reacție asociată perfuziei | Foarte frecvente |
| Tulburări acustice și vestibulare | Vertij | Frecvente |

| | | |
|---|---|---|
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Dispnee | Frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Dispepsie | Frecvente |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Eritem | Frecvente |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Artralgie | Frecvente |
| | Spasme musculare | Frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Edem periferic | Foarte frecvente |
| | Extravazare | Mai puțin frecvent |

**VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

- Cel putin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinica (si, dupa caz si de de laborator), in clinica universitara unde s-a initiat acest tip de tratament.
- In functie de rezultatele la controlul periodic, dupa cel putin 6 luni de tratament, in cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum si viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat in cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 2.

**VII Prescriptori**

- Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, intr-o clinica universitara de Neurologie si/sau Hematologie, de catre un medic neurolog sau hematolog.
- Tratamentul poate fi continuat si de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitara prin care se deruleaza programul, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

## DCI: CITALOPRAMUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SSRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi tulburarea de panică (**325**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă
- **325** - Tulburarea de anxietate socială
- **325** - Tulburarea de anxietate generalizată
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 20 - 40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

## DCI: ESCITALOPRAMUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232, cod (N009F): DCI ESCITALOPRAMUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SSRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

## DCI: TRAZODONUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive

**II. Forme farmaceutice:**

Administrare orală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitaţiei la vârstnici cu demenţă (**368, 299**) şi insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 50 - 150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligaţia de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică şi terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

## DCI: TIANEPTINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Alte antidepresive

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres (linia a treia)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 12,5 - 37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, ECG, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

## DCI: LAMOTRIGINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antiepileptice/Timostabilizatoare

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii**

Neurologice

**a.** Principale
- Epilepsia copilului, adultului
- Pacienţi peste 18 ani
- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluţie bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât şi în epilepsia rezistentă la medicaţie în combinaţii terapeutice. De asemenea. poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinaţii terapeutice.

**b.** Secundare
- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absenţe), unde este a treia alegere după etosuximid şi valproat.
- Se recomandă prudenţă în crizele mioclonice care pot fi agravate.

Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

**a.** Principale
- Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienţi)
- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie şi adjuvant)

**IV. Tratament:**

Dozare:

Pentru indicaţiile neurologice:

- Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecţionate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicaţie. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Pentru indicaţiile psihiatrice:

- Doza zilnică recomandată 100 - 200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

## DCI: VENLAFAXINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SNRI

**II. Forme farmaceutice:**

Orale cu eliberare imediată şi prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) şi tulburarea de panică (**325**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 75 - 225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

## DCI:DULOXETINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SNRI

**II. Forme farmaceutice:**

Orale

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **325** - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres
- **329** - Tulburarea de somatizare

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 30 - 60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

# DCI: FLUPENTIXOLUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM**

**Forme farmaceutice**: parenterale

**I. Indicaţii**:

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze**:

20 mg la 10 - 14 zile

**III. Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare**:

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

**DCI:CLOZAPINUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

**a.** Principale
- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)
- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenţie)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi. Creşterea şi scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat şi cu prudenţă.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

- La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se iniţiază de preferinţă în spital.
- La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

- Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual
- Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
- Uree, electroliţi, transaminaze: iniţial şi anual.
- Glicemie: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni
- Profil lipidic: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi anual
- ECG: iniţial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitaţii) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

# DCI: SERTINDOL

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM**

**Forme farmaceutice**: orale

**I. Indicaţii**:

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze**:

4 - 20 mg/zi

**III. Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate, EKG, electroliţi, teste coagulare

**V. Evaluare**:

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

# DCI: ZIPRASIDONUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM**

**Forme farmaceutice**: orale şi parenterale

**I. Indicaţii**:

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze**:

40 - 160 mg/zi

**III. Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate, EKG

**V. Evaluare**:

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

# DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 242, cod (N019F): DCI ZUCLOPENTHIXOLUM**

**A. Forme farmaceutice**: orale şi parenterale cu eliberare imediată

**I. Indicaţii**:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze**:

- **Forme orale**: 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
- **Forme parenterale**: maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament iniţial al psihozelor acute.

**III. Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare**:

Lunar

**VI. Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

**B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită**

**I. Indicaţii**:

Tratament de întreţinere la pacienţi adulţi cu schizofrenie şi alte psihoze

**II. Doze**:

200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menţinerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

**III. Criterii de includere**:

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare**:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare**:

Lunar

**VI. Prescriptori**:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

**DCI: ATOMOXETINUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM**

**I. Indicaţie şi definiţia afecţiunii**

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenţi şi adulţi, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenţie şi/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

**III. Criterii de includere**

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie şi adolescenţă (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa simptomelor specifice până la vârsta adultă şi afectarea semnificativă a funcţionării globale în cel puţin două sfere ale vieţii. În absenţa sau insuficienţa informaţiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD şi iniţierea tratamentului nu se pot baza doar pe existenţa unuia sau mai multor simptome specifice. În această situaţie, precum şi în cazul reapariţiei simptomelor specifice după un timp de absenţă, se impune atenţie deosebită la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament şi emoţionale cu debut frecvent în copilărie şi adolescenţă, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase şi afective, tulburări organice, abuz de substanţe).

**IV. Tratament**

1. Dozare
   a. La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:
      - Doză de iniţiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
      - Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi
      - Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi
   b. La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:
      - Doză de iniţiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
      - Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi
      - Doză maximă: 100 mg/zi
2. Durată
   a. La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni
   b. La adulţi: 6 - 12 luni

În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

**V. Evaluare iniţială**

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

**VI. Monitorizare**

a. La copii şi adolescenţi:
   Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.
   Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.
b. La adulţi:
   Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare, după caz.
   Se vor evalua statusul cardiac, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

**VII. Criterii de excludere**

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.
Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

# DCI: DONEPEZILUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM**

**I. Stadializarea afecţiunii**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

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

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

**III. Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

| DCI | Doza iniţială | Doza ţintă |
|---|---|---|
| Donepezilum | 2,5 - 5 mg/zi | 10 mg o dată/zi (doză unică) |

Creşterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

**IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează**

- Toleranţa
- MMSE
- Simptomatologie noncognitivă
- Evaluarea stării somatice

**V. Criterii de excludere**

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

**VI.** Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VII.** Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**DCI METHYLFENIDATUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

**III. Criterii de includere**

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi: persistenţa simptomatologiei din copilărie şi existenţa beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu methylfenidatum la adulţi sau vârstnici. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

**IV. Tratament**

1. Dozare
   a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.
   b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.
2. Durată

   Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcţie de evoluţia clinică.

**V. Evaluare iniţială**

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

**VI. Monitorizare**

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de

stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

**VII. Criterii de excludere**

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.
Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

# DCI: RIVASTIGMINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM**

**I. Stadializarea afecţiunii Alzheimer:**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

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

- Pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

**III. Tratament** (perioada de tratament, doze, condiţii de scădere a dozelor)

**a) forme farmaceutice cu administrare orală**

- Doza iniţială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate creşte la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creşteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg şi apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranţă bună a dozei curente şi pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacţii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacţiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.
- Doza de întreţinere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

**b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici**

- Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puţin patru săptămâni se măreşte doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După şase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutăţeşte. Se poate trece şi de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

- Terapia se continuă atâta timp cât există evidenţele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreţinere nu apar atenuări ale simptomelor de demenţă, tratamentul se va întrerupe.
- Pentru forma uşoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicaţia de primă alegere.
- Pentru forma moderat severă de demenţă în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la memantina.
- Pentru formele moderat severe de demenţă, terapia combinată cu memantina şi inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.
- În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeaşi clasă.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul iniţierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

**V. Criterii de excludere**

- nonrespodenţă la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.

**VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VII. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

# DCI: GALANTAMINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM**

**I. Stadializarea afecţiunii**

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
   - forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC faţă de rivastigminum şi donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenţie.

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

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

**III**. **Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional (v. mai sus).

- Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
- Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi
- Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

**IV**. **Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

- Starea clinică MMSE
- Evaluarea stării somatice

**V. Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

**VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

**VII. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM**

În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu scleroza laterala amiotrofica (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.

**I. Indicaţii ale tratamentului:**

- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecţiuni de tip SLA-like

**II. Criteriile de diagnostic** El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:
   - Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite
   - Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susţin diagnosticul
   - Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică
   - Semne de neuron motor şi neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic
2. Forma clinică probabilă de SLA:
   - Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni
3. Forma clinică posibilă de SLA:
   - Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau
   - Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau
   - Semne de neuron motor central şi periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

**III. Doza de administrare** este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial

**IV. Prescriere:**

1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul
2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale care se impun.
3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supraveghează medical permanent pacienţii respectivi.

# PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22, cod (N025G): DUREREA NEUROPATĂ**

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

**1. Polineuropatia dureroasă (cea ai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):**

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolu (clasa I, nivel A de evidenţe)
b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului
   - **De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)**
   - **Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace**
   - **Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)**
c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

**2. Nevralgia postherpetică:**

a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)
   - **Antidepresive triciclice**
   - **Pregabalinum**
   - **Gabapentinum**
   - **Lidocaina topic**
b. Medicaţie de linia a 2-a:
   - **Opioizi puternici**

**3. Nevralgia idiopatică de trigemen:**

a. Medicaţie de linia 1:
   - **cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)**
   - **Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)**

b. Medicaţia de linia a 2-a:
   - **Baclofen**
   - **Lamotrigina**

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor

d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

**4. Durerea de cauză centrală:**

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC
b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii
c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului

   - Medicaţia de linia 1:
     - În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice** (nivel B de evidenţe)
   - Medicaţia de linia a 2-a:
     - **Lamotriginum** (nivel B de evidenţe)

**5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:**

a. Infiltrarea neoplazică
b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:
c. Sindromul membrului fantomă
d. Sindromul Guillain-Barre
e. Durerea neuropată de cauze multiple
   - În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carabamazepinum în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

## DCI: ROTIGOTINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM**

### I. Indicaţii

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor şi simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluţie şi în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant şi apar fluctuaţii ale efectului terapeutic (fluctuaţii apărute către sfârşitul intervalului dintre doze sau fluctuaţii de tip "on-off").

### II. Doze şi mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore şi va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.
În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obişnuită sau dacă acesta se dezlipeşte, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

**Dozaj**

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.
Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 8 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament şi este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.
Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuaţii:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 16 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament şi este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulţi plasturi pentru obţinerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obţinută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

### III. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

# DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ**

**Indicaţii**

**I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL**

- **Faza de iniţiere:**
- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.
- **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v în perfuzie
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

**II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL**

- **Faza de iniţiere:**
- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.
- **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
- Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

**III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)**

**a. Tulburare neurocognitivă majoră**

- **Iniţiere:**
- 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.
- **Întreţinere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

**b. Tulburare neurocognitivă minoră**

- 10 ml/zi, i.m. sau i.v.
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

**Prescriptori**

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie iniţiază tratamentul care poate fi continuat şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM**

**I. Clasa de medicamente:**
Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**
Formă orală cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni şi formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la şase luni.

**III. Indicaţii** (**conform codurilor ICD-10**)
1. Forma orală
   **a.** Principale
   - Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)

   **b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
   - Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt **(319, 320)**

2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună
   - Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulţi.

3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni şi forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.
   - Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

**IV. Tratament:**
1. Doze recomandate:
   a. Forma orală: 6-9 mg/zi, maxim 12 mg/zi

   b. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată pe lună: 25-100 mg/lună, maxim 150 mg/lună

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia, de preferinţă, pacienţilor stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acţiune prelungită, conform schemelor de echivalenţă recomandate.

   c. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 3 luni: 175-350 mg/la 3 luni, maxim 525 mg/ la 3 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 3 luni se poate iniţia doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

   d. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 6 luni: 700-1000 mg/ la 6 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 6 luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive şi minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de

paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecţii şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).
Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.”

# DURERE CRONICĂ DIN CANCER

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23, cod (N030C): DUREREA CRONICĂ DIN CANCER**

NOTĂ:

Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

**EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:**

1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

**PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:**

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)

4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)
5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)
6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)
7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)
8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)
9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

**ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ**

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteriodian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)
2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)
3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian. (B)
2. Dacă efectul opiodului pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)
3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)
3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

**UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

**INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ**

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)
2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)
3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)
4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

**ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)**

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)
2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)
3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

**CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ**

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)
2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

**EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ**

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)
2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)
3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)
4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)
5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

**ADMINISTRAREA PARENTERALĂ**

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)
2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)
3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)
4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)
5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

**OPIOIDE ALTERNATIVE**

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

**CO-ANALGETICELE**

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

**TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ**

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)
2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase. (A)

**MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE**

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)
2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

# DCI: PREGABALINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM**

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

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

**III. Atenţionări şi precauţii speciale**

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale**

| **Clearance-ul creatininei ($CL_{cr}$) (ml/min)** | **Doza totala de pregabalin*)** | | **Regimul de dozare** |
|---|---|---|---|
| | **Doza de iniţiere (mg/zi)** | **Doza maximă (mg/zi)** | |
| ≥ 60 | 150 | 600 | BID sau TID |
| ≥ 30 - < 60 | 75 | 300 | BID sau TID |
| ≥ 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | O dată pe zi sau BID |

| | | | |
|---|---|---|---|
| < 15 | 25 | 75 | O dată pe zi |
| **Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)** | | | |
| | 25 | 100 | Doză unică**) |

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.

**) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcţiei renale

**IV. Reacţii adverse**

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

**V. Criterii de limitare a tratamentului:**

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

# PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI**

**Principii terapeutice generale:**

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;
- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleaşi principii ca cele de mai sus.

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

**Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:**

**1. Crizele focale/parţiale:**

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri:
    - CARBAMAZEPINA + VALPROAT
    - VALPROAT + LAMOTRIGINA
    - CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
    - CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
    - VALPROAT + TOPIRAMAT
    - CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
    - CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

**2. Crize generalizate**:

a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:
    - VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
    - LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

# DCI: ERDOSTEINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM**

**A. ADULŢI > 40 ANI**

**I. Definiţia afecţiunii**

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenhimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot contribuie la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

| Stadiu | VEMS postbronhodilatator<br><br>(% din valoarea prezisă) |
|---|---|
| GOLD 1 | > 80% |
| GOLD 2 | 50 - 79% |
| GOLD 3 | 30 - 49% |
| GOLD 4 | < 30% |

Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:

- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezenţa bolilor cronice concomitente.

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

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii:

- cu vârsta > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.

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

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

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

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

**VI. Criterii de excludere din tratament**

Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).

**VII. Prescriptori:** Medici specialişti pneumologie şi medicină internă iniţiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**B. COPII ŞI ADOLESCENŢI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG**

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

**I. Indicaţii terapeutice:**

**Tratament secretolitic în** afecţiunile acute şi cronice bronhopulmonare care sunt însoţite de o tulburare a producţiei şi transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecţiunile acute şi cornice ale căilor respiratorii.

**II. Doze şi mod de administrare:**

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg şi adolescenţi: 10 ml suspensie orală x 2/zi

**III. Medici prescriptori:** Medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie medicină internă şi medicină de familie.

## DCI: FORMOTEROLUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM**

### I. Indicaţie terapeutică:

Astmul Bronşic persistent, forme moderate şi severe, la pacienţi care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

### II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronşic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp şi variază în intensitate):
  - wheezing (respiraţie şuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
  - dificultăţi de respiraţie
  - constricţie toracică
  - tuse
- şi minim unul dintre:
  - spirometrie cu creşterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% şi > 200 mL (ideal 400 mL);
  - variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
  - hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC 20 < 8 mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT)
  - dispnee
  - şi/sau tuse cronică
  - şi/sau producţie de spută
  - constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

### III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronşic) şi peste 18 ani (BPOC)
2. Diagnostic de astm bronşic persistent, forme moderate şi severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).
3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

### IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronşic
- Exacerbări severe de astm bronşic
- Tulburări majore de ritm cardiac

- Vârstă sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

**V. Tratament:**

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluţie de inhalat presurizată, se stabilesc în funcţie de tipul bolii şi gradul de severitate a bolii:

- Astm Bronşic.
  Adulţi şi adolescenţi peste 12 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineaţa şi două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă
  Adulţi peste 18 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).
  Pacienţii nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

**VIII. Contraindicaţii:**

- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienţi
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie
- Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocanţii beta-adrenergici
- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

**IX. Prescriptori:**

a. Pentru astmul bronşic: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală,
b. Pentru BPOC: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

# DCI: INDACATEROLUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 256, cod (R03AC18): DCI INDACATEROLUM**

**Definiţie**

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

**1. Indicaţii:**

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

**2. Criterii de includere a pacienţilor**

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. **Clinic**
   a. Tuse
      - cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,
      - deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă
      - predominant matinală ("toaleta bronşică")
   b. Dispnee
      - simptomul central în BPOC
      - apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;
      - pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el
   c. Examenul fizic
      - obezitate sau hipoponderalitate
      - semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate
      - semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
      - hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
      - semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
      - hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
      - semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

**2. Spirometric**

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

**3. Iniţierea tratamentului şi doze**

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu beta2 adrenergice şi antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conţinutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienţii cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

**4. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

**5. Întreruperea tratamentului**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariţia efector sistemice.
- Apariţia efector cardiovasculare: creşterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat.

**6. Prescriptori**

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical.

**DCI: COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)**

**I. Indicaţie terapeutică:**
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi

**II. Diagnostic:**
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):
  - dispnee
  - şi/sau tuse cronică
  - şi/sau producţie de spută
  - senzaţie de constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm.

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel 1):
   a) Grup GOLD B
   - pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
   - terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

   b) Grup GOLD C
   - pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
   - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D
- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**
- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţie cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariţia efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariţia efectelor cardiovasculare: creşterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**
Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg şi glicopironiu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeaşi oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.
Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).
Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii tratamentului.

**VII. Întreruperea tratamentului:**
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

**VIII. Contraindicaţii:**
Hipersensibilitate la substanţele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienţi (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

**IX. Prescriptori:**
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Tabel Nr. 1**

**A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

**Note:**
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.
- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

**Tabel Nr. 2**

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

| Grad | Descriere |
|---|---|
| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |

| | |
|---|---|
| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

**A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea | | | |
|---|---|---|---|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | | Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreţii | |
| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| | | Scorul Total | |

## DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)**

**I. Indicaţie terapeutică:**
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

**II. Diagnostic:**
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
  - dispnee
  - şi/sau tuse cronică
  - şi/sau producţie de spută
  - constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (anexa 1):

a) Grup GOLD B
- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C
- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D
- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**
- Intoleranţă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.
- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**
Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

**VII. Întreruperea tratamentului:**
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

**VIII. Contraindicaţii:**
Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active

**IX. Prescriptori:**
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Anexa nr. 1**

**Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.
- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

## Anexa nr. 2

**Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

| **Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea** | | | |
|---|---|---|---|
| **EXEMPLU: Mă simt foarte bine** | | **Mă simt foarte rău** | **SCOR** |
| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreţii | |
| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| | | **Scorul Total** | |

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

| Grad | Descriere |
|---|---|
| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |
| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

## DCI: COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)**

**I. Indicaţie terapeutică:**
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

**II. Diagnostic:**
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):
- dispnee
- şi/sau tuse cronică
- şi/sau producţie de spută
- constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

**III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel nr. 1):
   a) Grup GOLD B
   - pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
   - terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

   b) Grup GOLD C
   - pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
   - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

   c) Grup GOLD D
   - tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
   - tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**
- Intoleranţă la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**
Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu şi 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeaşi oră.
Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

**VII. Întreruperea tratamentului:**
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

**VIII. Contraindicaţii:**
Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienţi

**IX. Prescriptori:**
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Tabel nr. 1**

**Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

**Note:**
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.
- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

## Tabel Nr. 2

**Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea | | | |
|---|---|---|---|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | | Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tuşesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreţii | |
| Nu am secreţii/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| | | Scorul Total | |

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

| Grad | Descriere |
|---|---|
| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |
| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM**

**A. Astm**

**I. Indicație terapeutică**

Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, și care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

**II. Diagnosticul de astm**

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului , Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) și Ghidului Societății Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezența simptomelor de astm şi a minim unul dintre următoarele criterii:

- creșterea VEMS post-bronhodilatator (20-30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL și minimum 12% din valoarea inițială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracția de oxid de azot în aerul expirat ($FE_{NO}$) de minim 50 părți per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentrația de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială)

Diagnosticul poate fi stabilit și anterior, dacă există documentația aferentă.

**III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):**

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)
2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)
3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:
   a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 3 luni
   b) tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant
   c) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.

**IV. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

**V. Tratament**

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87µg / 5µg / 9µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

## VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test și Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaționale (Inițiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obținerii unui control bun al astmului, cu absența exacerbărilor în ultimul an, se poate coborî o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinație dublă CSI/BADLA în doze similare.

## VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse sau a absenței beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaționale de reducere a tratamentului în cazul obținerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului și apariția exacerbărilor.

## VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

## IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie și imunologie clinică sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

**ANEXA NR. 1**

## 1. Definiții și abrevieri

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obișnuit, și care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:
- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgență la UPU
- spitalizare de urgență

CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
ACT = Asthma Control Test
ACQ = Asthma Control Questionnaire

## 2. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori

| Adulți (> 18 ani) | | | |
|---|---|---|---|
| Medicament | Doza zilnică (mcg) | | |
| | Mică | Medie | Mare |
| Beclometazonă dipropionat (CFC) | 200 - 500 | 500 - 1000 | ≥ 1000 |
| Beclometazonă dipropionat (HFA) | 100 - 200 | 200 - 400 | ≥ 400 |
| Budesonidă (DPI) | 200 - 400 | 400 - 800 | ≥ 800 |
| Ciclesonidă (HFA) | 80 - 160 | 160 - 320 | ≥ 320 |
| Fluticazonă furoat (DPI) | 100 | n/a | 200 |
| Fluticazonă propionat (DPI) | 100 - 250 | 250 - 500 | ≥ 500 |
| Fluticazonă propionat (HFA) | 100 - 250 | 250 - 500 | ≥ 500 |
| Mometazonă furoat | 110 - 220 | 220 - 440 | ≥ 440 |
| Triamcinolon acetonid | 400 - 1000 | 1000 - 2000 | ≥ 2000 |

## 3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la scoală sau acasă? | | | | |
| Tot timpul | Majoritatea timpului | O parte din timp | Puţin timp | Niciodată |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație? | | | | |
| Mai mult de o dată pe zi | O dată pe zi | De 3 - 6 ori pe săptămână | O dată sau de două ori pe săptămână | Deloc |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)? | | | | |
| 4 sau mai multe nopți pe săptămână | 2 - 3 nopți pe săptămână | O dată pe săptămână | O dată sau de două ori | Deloc |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)? | | | | |
| De 3 sau mai multe ori pe zi | De 1 sau 2 ori pe zi | De 2 sau 3 ori pe săptămână | O dată pe săptămână sau mai puţin | Deloc |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Cum aţi evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni? | | | | |
| Nu a fost controlat deloc | Slab controlat | Oarecum controlat | Bine controlat | Controlat pe deplin |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări., fiind astfel între 5 și 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.

b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6®)

| | | |
|---|---|---|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului? | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | Niciodată<br>Rareori<br>De puține ori<br>De câteva ori<br>De multe ori<br>De foarte multe ori<br>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<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | Nu am avut simptome<br>Simptome foarte slabe<br>Simptome slabe<br>Simptome moderate<br>Simptome destul de grave<br>Simptome grave<br>Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățiledvs. din cauza astmului? | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | Deloc limitat/ă<br>Foarte puțin limitat/ă<br>Puțin limitat/ă<br>Moderat limitat/ă<br>Foarte limitat/ă<br>Extrem de limitat/ă<br>Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauzaastmului? | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | Deloc<br>Foarte puțină<br>Puțină<br>Moderată<br>Destul de multă<br>Multă<br>Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept? | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | Niciodată<br>Rareori<br>Puțin timp<br>O perioadă moderată de timp<br>Mult timp<br>Cea mai mare parte din timp<br>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 fiecarezi?<br>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor) | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | Deloc<br>1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multezile<br>13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multezile<br>Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.

## B. BPOC

### I. Indicație terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

**II. Diagnosticul**

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

**III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)**

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dual: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dual)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
    a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 – vezi punctul 2 din Anexa 2) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
    b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

**IV. Criterii de excludere**

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

**V. Tratament**

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87µg / 5µg / 9µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

## VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

## VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

## IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

**ANEXA NR. 2**

## 1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune
GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală
mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

## 2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

| Grad | Descriere |
|---|---|
| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |
| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră | | | |
|---|---|---|---|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | | EXEMPLU: Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tușesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții | |
| Nu am secreții/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Imi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu imi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| **Scorul Total** | | | |

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM**

**I. Indicație terapeutică**

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

**II. Diagnosticul**

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

**III. Criterii de includere** (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dual: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dual)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
   a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10, vezi punctul 2 din Anexa) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
   b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

**IV. Criterii de excludere**

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

**V. Tratament**

Formoterolum + Glicopironium + Budesonidum 5µg / 7,2µg / 160µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la

tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

## VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

## VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

## IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

## ANEXA

### 1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune
GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală
mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

**2. Scale**

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

| Grad | Descriere |
|---|---|
| 0 | Am respiraţie grea doar la efort mare |
| 1 | Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră | | | |
|---|---|---|---|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | | EXEMPLU: Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tușesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții | |
| Nu am secreții/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Imi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu imi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| **Scorul Total** | | | |

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

# DCI: GLICOPIRONIUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 260, cod (R03BB06): DCI GLICOPIRONIUM**

**I. Definiţie**

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

**II. Indicaţii:**

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

**III. Criterii de includere a pacienţilor**

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

**1. Clinic**

a. Tuse
- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee
- simptomul central în BPOC
- apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic
- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate
- semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

**2. Spirometric.**

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

**IV. Iniţierea tratamentului şi doze**

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

**VI. Întreruperea tratamentului**

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

**VII. Prescriptori**

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261 cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM**

## I. Indicaţii terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat (30UI/ml-1500UI/ml)

## II. Criterii de includere:

1. adulti, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani
2. diagnostic de astm sever, conform recomandarilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA);
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):
   a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
   b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
   a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
   b) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);
5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:
   a) control redus al simptomelor (scor ACT < 20 sau scor ACQ > 1,5)
   b) exacerbari frecvente (= 2/an) care necesita corticoseroizi orali sau exacerbari severe (= 1/an) care necesita spitalizare

## III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate / intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi

**IV. Tratament:**

Posologie:

Doza şi frecventa administrarii adecvate de Xolair pentru aceste afecţiuni sunt stabilite in functie de cantitatea initiala de lgE (Ul/ml), determinata inainte de inceperea tratamentului şi greutatea corporala (kg). Tnainte de administrarea dozei initiale, pacientilor trebuie sa li se determine concentratia lgE prin orice determinare uzuala a lgE totale serice, pentru stabilirea dozei.

Pe baza acestor determinari, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 pâna la 600 mg de Xolair, administrate fractionat in 1 pana la 4 injectari.

Doza administrata şi intervalul în funcţie de masa corporala şi de nivelul lgE serice totale sunt figurate in tabel (anexa 2).

Omalizumab nu trebuie administrat pacientilor care, inainte de inceperea tratamentului, prezinta valori ale concentratiei plasmatice de lgE sau ale greutatii corporale, exprimate in kilograme, in afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maxima recomandata este de 600 mg omalizumab la fiecare doua saptamani

1. Durata: Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

2. Mod de administrare

   Omalizumab se administreaza injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasa sau intramusculara.

   Pacienţii fara antecedente cunoscute de anafilaxie işi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un apartinator, incepand cu doza a patra, daca un medic stabileşte ca acest lucru este adecvat. Pacientul sau apartinatorul trebuie sa fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corecta de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse grave.

3. Reactii adverse posibile

   În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulti şi adolescenti cu varsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reactii adverse raportate au fost cefaleea şi reactiile la locul injectarii, incluzand durere la locul injectarii, inflamatie, eritem şi prurit. ln studiile clinice la copii cu varsta cuprinsa intre 6 şi < de 12 ani, reactiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominala superioara. Majoritatea acestor reactii au avut o severitate uşoara sau moderata.

   Raportarea reactiilor adverse: profesionistii din domeniul sanatatii sunt rugati sa raporteze orice reactie adversa suspectata prin intermediul sistemului national de raportare (https://adr.anm.ro).

**V. Atentionari şi precautii pentru utilizare**

***1.*** *Reactii alergice de tip 1*

Daca apar alte reacţii alergice grave sau o reacţie anafilactica, administrarea omalizumab trebuie întrerupta imediat şi trebuie iniţiat tratament adecvat. Pacientii trebuie informati ca sunt posibile reactii de acest tip şi, în cazul aparitiei reactiilor alergice, trebuie solicitata ingrijire medicala prompta.

***2.*** *Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănatoare bolii serului, care sunt reactii alergice de tip III întarziate, au fost observate la pacientii tratati cu anticorpi monoclonali umanizati, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injectii sau a injectiilor ulterioare, şi dupa un tratament de lunga durata. Simptomele care sugereaza boala serului includ artrita/artralgii, eruptii cutanate (urticarie sau alte forme), febra şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afectiuni, iar pacientii trebuie sfatuiti sa raporteze orice simptome suspectate.

*3.Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

Rar, pacienții cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculita granulomatoasa eozinofilica alergica (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemica.

tn cazuri rare, pacientii tratati cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemica şi vasculita. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrati oral.

La aceşti pacienti, medicul trebuie sa fie atent la aparitia eozinofiliei marcate, eruptiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale,complicatiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburarilor sistemului imunitar mentionate mai sus trebuie avuta in vedere intreruperea administrarii omalizumab.

*4. Infestari parazitare (helminti)*

lgE pot fi implicate in raspunsul imunitar in cazul unor infestari helmintice. Este necesara prudenta la pacientii cu risc crescut de infestari helmintice, in special Tn cazul calatoriilor in zone in care infestarile helmintice sunt endemice.

ln cazul in care pacientii nu raspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avuta în vedere intreruperea tratamentului cu omalizumab.

*5. Omalizumab nu a fost studiat la pacientii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonara alergica sau pentru profilaxia reactiilor anafilactice*, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopica sau rinita alergica. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afectiuni.

6. *Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacientii cu tulburari autoimune, conditii mediate de complexe imune sau cu insuficienta renala sau hepatica pre-existente*. Se recomanda prudenta atunci cand omalizumab este administrat la aceste populatii de pacienti.

7. Dupa inceperea tratamentului cu omalizumab, nu se recomanda intreruperea brusca a corticosteroizilor administrati sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuata sub supravegherea directa a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta sa fie efectuata gradat.

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 şi 4);
- frecvenţa exacerbărilor severe;
- spirometrii minim 3 pe an

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

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parţial favorabil (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns favorabil (complet sau parţial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.

**VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

**Intreruperea tratamentului cu Omalizumab**

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent.

**VIII. Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică. ”

**Anexa 1**

**Dozele zilnice mici, medii 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

**Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:**

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

| **Concentraţie iniţială IgE (UI/ml)** | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | > 20 - 25 | > 25 - 30 | > 30 - 40 | > 40 - 50 | > 50 - 60 | > 60 - 70 | > 70 - 80 | > 80 - 90 | > 90 - 125 | > 125 - 150 |
| > 30 - 100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| > 100 - 200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| > 200 - 300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | **375** |
| > 300 - 400 | 225 | 225 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | **450** | **525** |
| > 400 - 500 | 225 | 300 | 450 | 450 | 600 | 600 | **375** | **375** | **525** | **600** |
| > 500 - 600 | 300 | 300 | 450 | 600 | 600 | **375** | **450** | **450** | **600** | |
| > 600 - 700 | 300 | **225** | 450 | 600 | **375** | **450** | **450** | **525** | | |
| > 700 - 800 | **225** | **225** | **300** | **375** | **450** | **450** | **525** | **600** | | |
| > 800 - 900 | **225** | **225** | **300** | **375** | **450** | **525** | **600** | | | |
| > 900 - 1000 | **225** | **300** | **375** | **450** | **525** | **600** | | | | |
| > 1000 - 1100 | **225** | **300** | **375** | **450** | **600** | | | | | |
| > 1100 - 1200 | **300** | **300** | **450** | **525** | **600** | | | | | |
| > 1200 - 1300 | **300** | **375** | **450** | **525** | | | | | | |
| > 1300 - 1500 | **300** | **375** | **525** | **600** | | | | | | |

**Anexa 3**
**Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)-adulți și adolescenți**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?** | | | | |
| Tot timpul | Majoritatea timpului | O parte din timp | 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 4**
**Asthma Control Questionnaire®(ACQ)**

| | |
|---|---|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?** | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 De puține ori<br>3 De câteva ori<br>4 De multe ori<br>5 De foarte multe ori<br>6 Nu am putut să dorm din cauza astmului |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața? | 0 Nu am avut simptome<br>1 Simptome foarte slabe<br>2 Simptome slabe<br>3 Simptome moderate<br>4 Simptome destul de grave<br>5 Simptome grave<br>6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în **activitățile dvs**. din cauza astmului? | 0 Deloc limitat/ă<br>1 Foarte puțin limitat/ă<br>2 Puțin limitat/ă<br>3 Moderat limitat/ă<br>4 Foarte limitat/ă<br>5 Extrem de limitat/ă<br>6 Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului? | 0 Deloc<br>1 Foarte puțină<br>2 Puțină<br>3 Moderată<br>4 Destul de multă<br>5 Multă<br>6 Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept?** | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 Puțin timp<br>3 O perioadă moderată de timp<br>4 Mult timp<br>5 Cea mai mare parte din timp<br>6 Tot timpul |

| | |
|---|---|
| 6. În ultimele 7 zile, câte **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<br>1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

**Interpretare**

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – parțial controlat

>1.5 – necontrolat

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ**

## I. Urticarie cronică spontană – generalităţi

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5-1% din populația generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

## II. Diagnostic

a. Examenul clinic evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.

b. Evaluarea severității bolii și a eficacității terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0-42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).

c. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolecenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.

d. Pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. Pe baza rezultatelor obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

## III. Tratament

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

### Tratamentul convențional sistemic

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația a doua. Conform ghidurilor actuele acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2-4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obține un răspuns satisfăcător se poate crește până la de 4 ori doza.

### Tratamentul biologic

Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenti (12-17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2-4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, cand se evaluează răspunsul la tratament. Se considera pacienti respondenti cei la care după 6 luni de tratament s-a obtinut un scor UAS7<16 dar nu a ajuns la valoarea 0 si o scadere a scorului DLQI cu cel puțin 5 puncte față de momentul inițial. La acesti pacienti, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodica la 6 luni.-Evaluarea va fi atat pentru eficacitate cât și pentru siguranță.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerarea atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥16) dupa primele 6 luni de tratament cât și la cei complet respondenți (UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni).

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioara a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

După întreruperea tratamentului (UAS7 ≥16 sau UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situaţia reapariţiei leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-iniţiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienţi adulţi pct.4, adolescenţi 12-17 ani pct.5).

## IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană
  și
- Scorul UAS7≥16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28
  și
- DLQI≥ 10
  și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică
  și
- Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
  - răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau
- a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

**V. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12-17 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adolescenți (12-17 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană
  și
- Scorul UAS7≥16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28
  și
- cDLQI≥ 10
  și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică
  și
- Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
  - răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

  sau
  - a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

  sau
  - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

**<u>Consimţământul pacientului</u>**
Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (Anexa 5).

**VI. Criterii de excludere:**
Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

**Contraindicații absolute**
1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

**Se recomandă consult de specialitate, dupa caz, pentru:**
1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

**VII. Evaluarea tratamentului**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7<16 și a unui scor DLQI scăzut cu cel puțin 5 unități față de scorul initial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7=0 și DLQI de 0-2. Reacțiile adverse se monitorizează pe toata perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

**Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului.

**VII. Prescriptori**

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialităţile: alergologie şi imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia in perioadele dintre evaluari dar nu poate face evaluarea sau prescriptia din momentul evaluarii.”

**Anexa Nr. 1**

## Scorul UAS7

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

Scopul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

| Scor | Papule | Prurit |
|---|---|---|
| 0 | Absente | Absente |
| 1 | Ușor (<20 papule / 24 ore) | Ușor (prezent, dar nu deranjant sau supărător) |
| 2 | Moderat (20-50 papule / 24 ore) | Moderat (deranjant, dar nu interferează cu activitatea zilnică normală sau cu somnul) |
| 3 | Intens (>50 papule / 24 ore sau zone extinse de papule confluente) | Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul) |

### Interpretare

Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:

- UAS7 = 28–42, UCS severă, prurit intens și >50 papule in 24 de ore sau arii mari, confluente de papule
- UAS7 = 16–27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule in 24 de ore
- UAS7 = 7–15, UCS ușoară, prurit ușor și până in 20 de papule in 24 de ore
- UAS7 = 1–6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 in 24 de ore
- UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile

**UAS7 ≥ 16 și angioedem sau UAS7≥ 28 reprezintă CSU forma severă.**

**Anexa Nr. 2**

**SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii**

**Scorul DLQI**
Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.
Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulţi**

| | |
|---|---|
| Unitatea sanitară: | Data: |
| Nume pacient: | Diagnostic: |
| 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. 3**

**Fişa initiala de evaluare şi monitorizare a pacientului adult si adolescent ( 12 -17 ani) cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic**

DATE GENERALE
**Pacient:**
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |_| NU |_|
Anexaţi un exemplar DA |_| NU |_|
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
**Medic curant alergolog/dermatolog:**
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

## I. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC UCS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de UCS: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

## II. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse), ineficienţă etc.) |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

## III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU |
|---|---|---|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

## IV. EVALUARE CLINICĂ:

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

| | La iniţierea terapiei | Actual |
|---|---|---|
| **Scor UAS7*** | | |
| **Scor DLQI*** | | |

* se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL ALERGOLOG/DERMATOLOG CURANT

## V. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant alergolog/dermatolog.
Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|---|---|---|---|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemogramă: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| IgE seric total | | | |
| Proteina C reactive (CRP) | | | |
| ATPO | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

## VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
## INIŢIERE |_| CONTINUARE |_|

**Agent biologic (DC) ..... (DCI) .....**

| | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la fiecare 6 luni | | | |

## VII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Excelenta |_| Bună |_| Necorespunzătoare |_|

## VIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....
.....

**NOTĂ:**
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la sase luni de la initierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.
Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Anexa Nr. 4**

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

## DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv 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 alergolog/dermato-venerolog.

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

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

**Anexa Nr. 5**
**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

## CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

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

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

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

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

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

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

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

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

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....

Semnătura şi parafa medicului

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)
.....

# DCI BENRALIZUMABUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM**

**1. Indicaţii terapeutice**

Benralizumab este indicat ca tratament de întreținere add-on la pacienții adulți cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus β-agoniști cu durată lungă de acțiune.

**a) Criterii de includere ~~a~~ in tratamentului cu benralizumab**

1) Vârsta peste 18 ani (adulți)
2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA).
3) Eozinofile în sângele periferic: ≥ 300 celule/µl la inițierea tratamentului sau ≥ 150 celule/µl la cei tratați intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) ≥ 8 mg/zi(8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);
   Vechimea analizelor să nu depășească 12 luni.
4) Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
   a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
   b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete);
5) Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:
   a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);
   b. exacerbări frecvente (≥2/an) care necesită corticoseroizi oral și/sau injectabil de scurtă durată, sau ≥1exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (≥1/an) care necesită spitalizare.

**b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab**

1) Hipesensibilitate/intoleranță la benzalizumab sau la unul din excipienţi
2) Necomplianţă, in opinia medicului curant
3) Sarcină
   Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

4) Alăptare

Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

**c) Precauții**

Pacienții cu infecții helmintice preexistente cunoscute: trebuie tratați înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecție helmintică ce nu raspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecției helmintice.

## 2. Posologie și mod de administrare

### 2.1. Posologie

**Doza recomandată** este de 30 mg, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecție, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform shemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

**Durata terapiei:** benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbărilor.

### 2.2. Mod de administrare

Benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul brațului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu indurații.

Administrarea bernalizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătății sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul părții superioare a brațului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienții care au deja experiență cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucțiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată și a informațiilor despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, și dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienții cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizați o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după inițierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat şi sub supravegherea unui medic.

Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

Exacerbarile acute ale astmului aparute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, și trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbarilor.

Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).

**2. 3 Reacții adverse posibile**

***Reacții de hipersensibilitate:*** Reacții acute sistemice incluzând reacții anafilactice și reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupție cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar și cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

***Alte reacții adverse frecvente*** pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

***Raportarea reacțiilor adverse.*** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului national de raportare (https://adr.anm.ro).

**2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab**

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puţin o dată pe an privind severitatea bolii şi gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benzalizumab:

1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. frecvenţa exacerbărilor severe;
3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

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

1. **răspuns favorabil complet** (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. **răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.
   Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine efectul favorabil (complet sau parțial).

**2. 5 Oprirea tratamentului cu benralizumab**

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicaţiei medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

**2.6 Prescriptori**

Medicii din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică.

## Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

| **Adulți și adolescenți (> 12 ani)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Corticosteroid inhalator** | **doză zilnică (mcg) (doza masurata)** | | |
| | **Mică** | **Medie** | **Mare** |
| Beclometazonă dipropionat (CFC) | 200-500 | 500-1000 | ≥1000 |
| Beclometazonă dipropionat (HFA) | 100-200 | 200-400 | ≥400 |
| Budesonidă (DPI) | 200-400 | 400-800 | ≥800 |
| Ciclesonidă (HFA) | 80-160 | 160-320 | ≥320 |
| Fluticazonă furoat (DPI) | 100 | n/a | ≥200 |
| Fluticazonă propionat (DPI) | 100-250 | 250-500 | ≥500 |
| Fluticazonă propionat (HFA) | 100-250 | 250-500 | ≥500 |
| Mometazonă furoat | 110-220 | 220-440 | ≥440 |
| Triamcinolon acetonid | 400-1000 | 1000-2000 | ≥2000 |

### Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?** | | | | |
| Tot timpul | Majoritatea timpului | O parte din timp | Puţin timp | Niciodată |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| **2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?** | | | | |
| Mai mult de o dată pe zi | O dată pe zi | De 3 - 6 ori pe săptămână | O dată sau de două ori pe săptămână | Deloc |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| **3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?** | | | | |
| 4 sau mai multe nopţi pe săptămână | 2-3 nopţi pe săptămână | O dată pe săptămână | O dată sau de două ori | Deloc |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| **4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator ?** | | | | |
| De 3 sau mai multe | De 1 sau 2 ori pe zi | De 2 sau 3 ori pe | O dată pe săptămână | Deloc |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ori pe zi | | săptămână | sau mai puţin | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

**5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nu a fost controlat deloc | Slab controlat | Oarecum controlat | Bine controlat | Controlat pe deplin |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

## Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

| | |
|---|---|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?** | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 De puține ori<br>3 De câteva ori<br>4 De multe ori<br>5 De foarte multe ori<br>6 Nu am putut să dorm din cauza astmului |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața? | 0 Nu am avut simptome<br>1 Simptome foarte slabe<br>2 Simptome slabe<br>3 Simptome moderate<br>4 Simptome destul de grave<br>5 Simptome grave<br>6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în **activitățile dvs**. din cauza astmului? | 0 Deloc limitat/ă<br>1 Foarte puțin limitat/ă<br>2 Puțin limitat/ă<br>3 Moderat limitat/ă<br>4 Foarte limitat/ă<br>5 Extrem de limitat/ă<br>6 Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului? | 0 Deloc<br>1 Foarte puțină |

| | |
|---|---|
| | 2 Puțină<br>3 Moderată<br>4 Destul de multă<br>5 Multă<br>6 Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept?** | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 Puțin timp<br>3 O perioadă moderată de timp<br>4 Mult timp<br>5 Cea mai mare parte din timp<br>6 Tot timpul |
| 6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalații** cu bronhodilatator **cu acțiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi?<br>(*Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor*) | 0 Deloc<br>1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

**DCI IVACAFTORUM**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM**

## 1. INDICAȚII TERAPEUTICE

a. in monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni si având greutate mai mare de 7 kg cat si adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: ***G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N*** **sau** ***S549R*** **.**

*b.* in monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație ***R117H*** a genei *CFTR (vezi specificații în tabel 1).*

*c.* in asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație ***F508del*** la nivelul genei CFTR.

## 2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea ≥7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârsta peste 6 ani si greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de comprimate
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

## 3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

## 4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân in tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea acelorași cerințe de eficiență si complianță.

***a) Absența eficienței tratamentului***

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

***Notă:*** în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea $FEV_1$ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

***Notă:*** în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) si apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, in vederea aprecierii eficientei.

***b) Pacient necompliant la evaluările periodice***

***c) Renunțarea la tratament din partea pacientului***

***d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***

***e) Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

## 5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea, evaluarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate in criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezinta varianta poli-T (5T sau 7T dar si nu 9T) identificate in asociere cu mutația ***R117H*** la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar daca aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau daca este evidențiata anomalia de funcție a CFTR.

**Ivacaftor în monoterapie:**

*Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule*

| *Greutate* | *Doza* | *Doza zilnică totala* |
|---|---|---|
| *≥5 kg si <7 kg* | *25* mg pe cale orală o dată la 12 ore, | 50 mg |
| ≥7 kg si <14 kg | 50 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 100 mg |
| ≥14 kg si <25 kg | 75 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 150 mg |

*Pacienții cu vârsta de >6 ani și cu greutate ≥25 kg*, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

**Ivacaftor în asociere:** a se vedea protocolul R07AX32

**Administrare**:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .

*Comprimate:* Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

*Granule in plic*: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatura având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisa amestecarea cu lichide foarte fierbinți.

**Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.**

**Contraindicații:** Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezinta sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

## Administrarea Ivacaftor- tabel 1

| | | | |
|---|---|---|---|
| • Ivacaftor | • Oral | • **≥ 12 luni**<br><br>• **Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi**<br><br>• **Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi**<br><br>• **Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi** | • Copiii având minim 12 luni si minim 7 kg care prezinta una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.<br>• R117H 5T sau 7T (dar nu si cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală daca :<br><br>Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR<br><br>• Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32<br>• Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică<br><br>• **Monitorizare**<br>• Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual.<br>• Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani.<br>• Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual.<br>• Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 si 6 ani.<br>• Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi.<br>• Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra in maximum 1 oră.<br>• Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă , nu se pisează.<br>• Dozele se administrează la circa 12 ore interval.<br>• Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.<br>• Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni). |

**Atenționări și precauții speciale**:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatica sau renală semnificativă.
În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

| Afectare hepatica | Doză |
|---|---|
| Ușoară (Child-Pugh Class A) | **Nu necesită ajustarea dozei!** |
| Moderată (Child-Pugh Class B) | • Greutate ≥7 kg si <14kg : 50mg (granule) x1 /zi<br>• Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg (granule) x1 /zi<br>• Greutate ≥25kg: 150mg (tablete) x1 /zi |

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.
Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacțiuni medicamentoase

| Medicament | Efect asupra Ivacaftor | Recomandare |
|---|---|---|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina | Cresc nivelul plasmatic | Scăderea dozei de Ivacaftor<br>Se administrează de 2 ori pe săptămână<br>7 kg pana la < 14 kg = 50 mg<br>14 kg pana la < 25 kg = 75 mg<br>peste 25 kg = 150 mg |
| Fluconazol | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 1 tb pe zi |
| Claritromicină | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină |

| | | |
|---|---|---|
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |
| Corticoizi doze mari | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | |
| Warfarină și derivați | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam | Fără efect | fără modificarea dozelor |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.
Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.
Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusului.

## VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR (monoterapie)

La **includerea în Programul de tratament** cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială **(anexa 1)**

**Monitorizarea pacientului** pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**

1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l

- **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului ( anexa 2)** plus:

1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
2. Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului si al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.

- **Luna a 6-a și a 12-a din primul an** de la inițierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză **- anexa 2.**

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fisei de monitorizare.
Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală si de complicațiile bolii de fond.

**Nota. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/ tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.**

## VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului si vor emite prima prescripție medicala pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.
Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament si 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

**1. Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);

**2. Referat de justificare,** parafat și semnat de medicul specialist/primar pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.

**3. Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
□DA□NU

**4. Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitara care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.

**5. Buletin de testare genetică** care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;

**6. Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

**7. Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

**Anexa 1**
**Unitatea sanitara**

…….

## Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii<br>ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării<br>ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic- mutația | |
| Testul sudorii<br>(valoare / tip de aparat) | |
| Antecedente personale fiziologice | |

| | |
|---|---|
| Antecedente personale patologice semnificative<br>( afectare pulmonară, digestivă, complicații) | |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii ( cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat | |
| Test genetic | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) | |
| Examen oftalmologic | |

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor – forma farmaceutică..... doza:……. Perioada……..
Medic :
Semnătura, parafă:
Data completării Fișei de inițiere:

**Anexa 2**

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor**

**Unitatea Sanitara**

**…….**

Tip evaluare

[ ] 6 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii * (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică# | |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |

| | |
|---|---|
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) ** | |
| Examen oftalmologic *** | |

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual
**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani
***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
# la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

□ □ Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....
doza: ……. perioada…….
□ □ Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor
Medic curant :
Semnătură, parafă:
Data completării Fișei de monitorizare:

**Anexa 3**

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR-monoterapie**

Subsemnatul(a) ….....……, cu CI/BI ……..…….. pacient /părinte/tutore legal al copilului …….....……. cu CNP …… diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o mutație (*G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* sau *S549R sau R117H* - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către …… privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg, 75 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor in monoterapie se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanata, suprainfecții bacteriene.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor.
- Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni , dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.
- Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente

| Medicament | Indicație | Da |
|---|---|---|
| Rifampicina | Tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital,<br>Carbamazepina,<br>Fenitoina | inducerea somnului,<br>prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol,<br>Itraconazol,<br>Posaconazol,<br>Fluconazol<br>Voriconazol, | Tratamentul infecțiilor fungice | |
| Claritromicină<br>Eritromicină | Tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină,<br>Everolimus,<br>Sirolimus,<br>Tacrolimus | Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale | |
| Corticoizi doze mari | Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate, | |
| Parafină și derivați | Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.
Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a

copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.
În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.
Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului, in termen de maxim 14 zile mă oblig sa mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient
Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM**

## I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an si peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

## II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 1 an și peste
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

## III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 1 an
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

## IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

1. ***Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)***
2. ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
3. ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
4. ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)***
5. ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

## V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

| *Vârstă* | *Greutatea* | *Concentrație* | *Doza ( administrare la interval de 12 ore)* | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ***Dimineața*** | ***Seara*** |
| **Între 1 și < 2 ani** | Între 7 kg și < 9 kg | Lumacaftor 75mg/ ivacaftor 94 mg | 1 plic | 1 plic |
| | Între 9 kg și < 14 kg | Lumacaftor100 mg/ ivacaftor 125 mg | 1 plic | 1 plic |
| | ≥ 14 kg | Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg | 1 plic | 1 plic |
| **2-5 ani** | < 14 kg | Lumacaftor 100 mg / ivacaftor 125 mg | 1 plic | 1 plic |
| | ≥ 14 kg | Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg | 1 plic | 1 plic |
| **Între 6 și 11 ani** | | Lumacaftor 100 mg/ ivacaftor 125 mg | 2 comprimate | 2 comprimate |
| **12 ani și peste** | | Lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 125 mg | 2 comprimate | 2 comprimate |

**<u>Administrare</u>**:
Medicația trebuie administrată sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.
***Plicurile*** trebuie amestecate într o lingură ( aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide ( de exemplu iaurt, piure de fructe, lapte, suc, lapte matern,formulă de hrană) și consumate în interval de 1 oră de la amestecare . Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.
*Comprimate:* Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.
**Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.**
**Contraindicatii-** hipersensibilitate la substanțele active sau excipienți

**Atenționări și precauții speciale**:
Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Lumacaftor/Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

**Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică**

| Afectare hepatică | Ajustare doză | **Doza zilnică totală** |
|---|---|---|
| Afectare ușoară (Child-Pugh Class A) | **<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>** | ***<u>Pentru pacienții între 1 și <2 ani</u>***<br>***Între 7 kg și < 9 kg*** lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg<br>***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg<br>***≥14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg<br>***<u>Pentru pacientii intre 2-5 ani si</u> <14 kg***<br>Lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg<br>***<u>Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg</u>***<br>lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg<br>***<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u>***<br>400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor<br>***<u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u>***<br>800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor |

| | | |
|---|---|---|
| Afectare moderată (Child-Pugh Class B) | ***Pentru pacienții între 1 și <2 ani***<br>***Între 7 kg și < 9 kg*** lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg<br>***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg<br>***≥14 kg***<br>lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg<br>***Pentru pacientii intre 2-5 ani si <14 kg***<br>1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata si un plic seara in zile alternative ( 1 plic la 2 zile)<br>***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg***<br>1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata si un plic seara in zile alternative ( o dată la 2 zile)<br><br>***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***<br>2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)<br>***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***<br>2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) | ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***<br>300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor<br><br>***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***<br>600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor |
| Afectară hepatică severă (Child-Pugh clasa C) | ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si <14 k***<br>1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata sau mai puțin frecvent<br>Seara nici o doză<br><br>***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg***<br>1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata<br>Seara nici o doză<br><br>***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***<br>1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă<br><br>***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***<br>1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă | ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***<br>200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă<br><br>***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***<br>*400 mg* lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă |

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

**Reacții adverse respiratorii**

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

**Efect asupra tensiunii arteriale**

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

**Depresie**

Depresia (care include ideație suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

**Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase**

| **Medicament** | **Efect asupra LUM/IVA si respectiv a medicamentului** | **Recomandare** |
|---|---|---|
| montelukast | ↔ LUM, IVA<br>↓ montelukast | Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast. |
| fexofenadină | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ fexofenadină | Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină. |
| eritromicină | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>↓ eritromicină | Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei |
| claritromicină, telitromicină | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>telitromicină ↓<br>claritromicină ↓ | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor.<br>Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice.<br>Alternativă = azitromicină.<br>LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice |
| carbamazepină, fenobarbital, fenitoină | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină | Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată. |
| itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>↓ itraconazol, ketoconazol<br>↓ posaconazol | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA.<br>Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice.<br>Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive.<br>LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice |
| fluconazol | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>↓ fluconazol | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol.<br>Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol |
| ibuprofen | ↔ LUM, IVA<br>↓ ibuprofen | Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen |

| | | |
|---|---|---|
| rifabutină, rifampicină, rifapentină | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>↓ rifabutină<br>↔ rifampicină, rifapentină | Utilizarea concomitentă nu este recomandată.<br>Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA.<br>Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei. |
| midazolam, triazolam | ↔ LUM, IVA<br>↓ midazolam, triazolam | Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora |
| Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni | ↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni | Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea. |
| ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe) | ↔ LUM, IVA<br>↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora.<br>Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată |
| Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | ↔ LUM, IVA<br>↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum) | ↔ LUM ↓ IVA | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. |
| digoxină | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ digoxină | Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit. |
| dabigatran | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ dabigatran | Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran |
| Warfarină și derivați | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ warfarină | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei |
| Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină | ↔ LUM, IVA<br>↓ citalopram, escitalopram, sertralină | Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| bupropionă | ↔ LUM, IVA<br>↓ bupropionă | Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia. |
| Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison | ↔ LUM, IVA<br>↓ metilprednisolon, prednison | Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| Blocante ale receptorilor H2: ranitidină | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ ranitidină | Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit. |
| Hipoglicemiante orale: repaglinidă | ↔ LUM, IVA<br>↓ repaglinidă | Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia. |

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

**Pacienţii care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor**

Daca la inițierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienții primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă admnistrarea astfel:

- Varsta între 1 și < 2 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate in zile alternative 1 saptamana apoi se admnistreaza doza recomandata normal
- Varsta 2 - 5 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate in zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandata normal
- Peste 6 ani : 1 comprimat zilnic din doza recomandată în funcție de vârstă 1 săptămână apoi se vor administra dozele recomandate în mod normal

Dacă pacientii au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor și primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectueaza după aceleași recomandări de mai sus.

## I. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială **(anexa 1)**
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) **(anexa 3)**

**Monitorizarea pacientului** pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

- Evaluarea la inițierea tratamentului **(anexa 1)**
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului in primul an si apoi anual **(anexa 2)**

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare- (anexa 2).

Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

## VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durata diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care initiaza tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care inițiază tratamentul.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

## Anexa 1

**Unitatea Sanitară**.....

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor**

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii<br>ZZ/ LL/ AAAA | |
| Data evaluării<br>ZZ/ LL/ AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic | |
| Testul sudorii<br>(valoare / tip de aparat) - opțional | |
| Antecedente personale fiziologice | |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații) | |
| Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Test genetic | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică | |

| | |
|---|---|
| Spirometrie ( la varsta ≥ 6 ani) | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Tensiune arterială | |
| Examen oftalmologic | |
| Test de sarcină (daca e cazul) | |

SE RECOMANDĂ:
Lumacaftor/Ivacaftor – doza:…….Perioada……
Medic :Semnătura, parafă. Data completării Fișei de inițiere:

## Anexa 2

## Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor

**Unitatea sanitară.....**

Tip evaluare

[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:…….

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii (ZZ/ LL/ AAAA) | |
| Data evaluării(ZZ/ LL/ AAAA) | |
| Adresă | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mamă/tată/tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Date clinice: Greutate, Talie,<br>Examen clinic general -elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică# | |
| Tensiune arteriala | |
| Spirometrie ( la varsta ≥ 6 ani) | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1( la varsta de peste 6 ani) | |
| Examen oftalmologic * | |

*la 12 luni
# la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:
Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor
- forma farmaceutică.....
- doza: ……. perioada…….

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor
Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic curant :
Semnătură, parafă:
Data completării Fișei de monitorizare:

**Anexa 3**

## FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR (ORKAMBI)

Subsemnatul(a) ….....…….....……, cu CI/BI .....
pacient/părinte/tutore legal al copilului .....
cu CNP …… diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către …….....…… privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele subtanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani și peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate.
Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

**Reacții adverse mai rar întâlnite**: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 1 an, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament | Indicație | Da |
|---|---|---|
| Rifampicină | tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină | inducerea somnului,<br>prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol,<br>Itraconazol,<br>Posaconazol,<br>Fluconazol<br>Voriconazol, | tratamentul infecțiilor fungice | |
| Claritromicină<br>Eritromicină | tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină,<br>Everolimus,<br>Sirolimus,<br>Tacrolimus | tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale | |
| Corticoizi doze mari | tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate | |
| Warfarină și derivați | profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Orkambi și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandarilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost inițiat tratamentul și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligații care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclcude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Orkambi.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de către medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient:
Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:
Data:”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM**

## 1. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 75 mg sau 150 mg comprimate la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

## 2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 6 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența mutației
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

## 3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 6 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză( componenta ivacaftor)

## 4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
- ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
- ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***
- ***Absența eficienței***

  Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată :
  - Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
  - creșterea $FEV_1$ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
  - Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
  - Îmbunătățirea BMI

- ***Creşteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

## 5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

**Forma de prezentare**
Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate in criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

| *Varsta* | *Doza de dimineata* | *Doza de seara* |
|---|---|---|
| 6 ani și < 12 ani cu G < 30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg |
| 6 ani și < 12 ani cu G ≥ 30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg |
| ≥12 ani | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg |

**<u>Administrare</u>**:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

**Doză omisă**
Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

**IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii .**

**Contraindicații:** IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Atenționări și precauții speciale**:

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A

| **Inhibitori moderați ai CYP3A** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4* |
| Doza de dimineață | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA |
| Doza de seară ^ | Nici o doză | | | |
| * Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative.<br>^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată. | | | | |
| **Inhibitori puternici ai CYP3A** | | | | |
| | Ziua 1 | Ziua2 | Ziua3 | Ziua 4# |
| Doza de dimineată | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Nici o doză | Nici o doză | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX |
| Doza de seară^ | Nici o doză | | | |
| # Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.<br>^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată. | | | | |

*Grupe speciale de pacienți*

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

| | Ușoară (Child-Pugh clasa A) | Moderată (Child-Pugh clasa B)* | Severă (Child-Pugh clasa C) |
|---|---|---|---|
| Dimineața | Nicio ajustare a dozei (două comprimate de IVA/TEZ/ELX) | Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX | Nu trebuie utilizat |
| Seara | Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA) | Niciun comprimat de IVA | Nu trebuie utilizat |
| * La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. | | | |

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

| Medicament | Efect asupra IVA/TEZ/ELX | Recomandare |
|---|---|---|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină | Cresc nivelul plasmatic | **Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări tabel 2** |
| Fluconazol,eritromicină | Creste nivelul plasmatic | **Inhibitori moderați ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2** |
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |
| Warfarină și derivați | crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. In ceea ce priveste alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusulu

Tabelul 5. Reacții adverse

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse | Frecvență |
|---|---|---|
| **Infecții și infestări** | Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită | foarte frecvente |
| | Rinită*, gripă* | frecvente |
| **Tulburări metabolice și de nutriție** | Hipoglicemie* | frecvente |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee*, amețeală* | foarte frecvente |
| **Tulburări acustice și vestibulare** | Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară | frecvente |
| | Congestie auriculară | mai puțin frecvente |
| **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale** | Durere orofariangiană, congestie nazală* | foarte frecvente |
| | Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală* | frecvente |
| | Respirație șuierătoare* | mai puțin frecvente |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Diaree*, durere abdominală* | foarte frecvente |
| | Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență* | frecvente |
| **Tulburări hepatobiliare** | Creșteri ale valorilor transaminazelor | foarte frecvente |
| | Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută* | frecvente |
| | Leziune hepatică‡ | cu frecvență necunoscută |
| | Creșteri ale bilirubinei totale‡ | cu frecvență necunoscută |
| **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat** | Erupție cutanată tranzitorie* | foarte frecvente |
| | Acnee*, prurit* | frecvente |
| **Tulburări ale aparatului genital și sânului** | Formațiune mamară | frecvente |
| | Inflamația sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară | mai puțin frecvente |
| **Investigații diagnostice** | Prezența de bacterii în spută | foarte frecvente |
| | Creatinfosfokinază sanguină crescută* | frecvente |
| | Tensiune arterială crescută* | mai puțin frecvente |

*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.
‡Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistente. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

## 6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La **includerea în Programul de tratament** cu **IVA/TEZ/ELX** se va completa Fișa de evaluare clinică inițială **(anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului ( test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).**

**Monitorizarea pacientului** pe parcursul tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**:

- **Inițierea tratamentului (anexa 1)**
- **Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului ( anexa 2)** , datele fiind completate conform planului de monitorizare
- **Luna a 12 -1 și ulterior anual ( anexa 3)**
- Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului si al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu **IVA/TEZ/ELX** va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală si de complicațiile bolii de fond.

## 7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului si vor emite prima prescriptie medicală pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni in primul an de tratament si 12 luni ulterior , cu reevaluare în vederea continuării).

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:

   □DA □NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză si indicatia de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice

**Anexa 1**

**Unitatea sanitară**

……

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii<br>ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării<br>ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic- mutații | |
| Antecedente personale patologice semnificative<br>( afectare pulmonară, digestivă, complicații),declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani | |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA,examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii valoare/tip aparat | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| hemogramă | |
| CK | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Examen spută | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie /data | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Examen oftalmologic * | |

*la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

SE RECOMANDĂ:
**IVA/TEZ/ELX ( KAFTRIO)**
Doza:…….
Perioada……..
+ IVACAFTOR
Doza:
Perioada:
Medic :
Semnătura, parafă:
Data completării Fișei de inițiere:

**Anexa 2**

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX**

Unitatea sanitară

**…….**

Tip evaluare

[ ] 1 luni; [ ]3 luni; [ ] 6 luni; [ ]9 luni;

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări | |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii * (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Examen spută | |
| Ecografie hepatică# | |
| Spirometrie [a] | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale ** | |
| Examen oftalmologic *** | |
| Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă | |

[a]Daca FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni și la 12 luni

* anual

**la 12 luni de la inițiere și ulterior anual

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

# la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ:

□ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor
doza: …….
perioada…….

□ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic : Semnătură, parafă:

Data completării fișei:

**Anexa 3**

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX**

**Unitatea sanitară**

**…….**

Tip evaluare
[ ]12 luni de la inițiere/ [ ]anual

Anul inițierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

| | |
|---|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare | |
| Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Examen spută | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale | |
| Examen oftalmologic | |
| Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă | |

SE RECOMANDĂ:
 Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**, doza: …….....
perioada…… + IVACAFTOR doza..... perioada.....
 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+IVACAFTOR**
Medic :
Semnătură, parafa Data :

**Anexa 4**
**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX**

Subsemnatul(a)
…….....……, cu CI/BI…….....…pacient /părinte/tutore legal al copilului.....……..... cu CNP …….....diagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 ( minim) am fost informat de către …….....…… privind tratamentul medical al bolii cu **IVA/TEZ/ELX in asociere cu Ivacaftor.**

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active

- ivacaftor ( ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor ( tezacaftorum ) 25 mg și elexacaftor (elexecaftorum) 50 mg comprimate filmate sau
- ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate

Kaftrio se utilizează in asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 6 ani și peste care au mutația descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR.Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețeală, durere orofariangiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor,hipoglicemie,durere abdominală în etajul superior,flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament | Indicație | Da |
|---|---|---|
| Rifampicina | Tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina | inducerea somnului,<br>prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol,<br>Itraconazol,<br>Posaconazol,<br>Fluconazol<br>Voriconazol, | Tratamentul infecțiilor fungice | |
| Claritromicină<br>Eritromicină | Tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină,<br>Everolimus,<br>Sirolimus,<br>Tacrolimus | Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale | |
| Corticoizi doze mari | Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate, | |
| Warfarină și derivați | Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Kaftrio și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a mă exclude /de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă  sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kaftrio.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Kaftrio.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta /mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

Dupa initierea tratamentului  în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmeaza a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau  medicul meu de familie).

Pacient Semnătura:
Părinte/ Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant Semnătură Data”

# DCI TAFLUPROSTUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM**

**Indicaţii terapeutice**

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienţii cu glaucom cu unghi deschis şi la pacienţii cu hipertensiune oculară.

- Ca monoterapie la pacienţii:
  - care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanţi in prima linie
  - care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
  - care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii la tratamentul de primă linie
- Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante

Tafluprostum este indicat la adulţi cu vârsta ≥18 ani.

**Doze şi mod de administrare**

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectaţi), o dată pe zi, seara.

Frecvenţa administrării nu trebuie să depăşească o dată pe zi

Nu se utilizeaza Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă in cazul administrarilor cu frecventa mai mare.

In cazul in care se omite administrarea unei doze, nu se administreaza o doza dubla pentru a compensa doza uitata ci se continua administrarea cu doza uzuala.

**Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă tafluprost sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- In perioada de alaptare
- In graviditate

**Atenționări și precauții**

- in caz de operatii pe globul ocular inclusiv cataracta
- in caz de inflamatii ale anexelor sau globului ocular
- in caz de herpes simplex ocular

In situatiile mentionate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost si se va inlocui cu un beteblocant sau inhibitor de anhidraza carbonica.

**Efecte adverse**

**Foarte frecvente :**

- modificare treptată a culorii ochiului prin creşterea cantităţii de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observaţi aceste modificări decât dacă aveţi o culoare unică a ochilor (albaştri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente şi diferenţa de culoare e mai evidentă dacă utilizaţi Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.
- înroşire a ochilor
- iritaţie a ochilor (senzaţie de arsură, mâncărime, usturime, înţepături sau senzaţie de corp străin în ochi). In caz de Iritație severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor, pacientul trebuie sfatuit sa se adreseze imediat medicului curant putand fi necesară reevaluarea tratamentului.
- modificare treptată a genelor ochiului tratat şi a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creşterea lungimii, grosimii şi numărului de gene.

**Frecvente:**

- iritaţie sau afectare a suprafeţei ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritaţie a suprafeţei ochiului (keratită), vedere înceţoşată, inflamare a părții colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).
- erupţii trecătoare pe piele
- înnegrire a pielii pleoapelor.

**Prescriptori:**

Tratamentul se initiaza de catre medicul oftalmolog si poate fi continuat de catre medicul oftalmolog sau medicul de familie in dozele si pe durata mentionate in scrisoarea medicala.

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM**

Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de Escherichia coli prin tehnologie de recombinare a ADN-ului. Ranibizumabul este un fragment de anticorp monoclonal recombinant umanizat care acţionează împotriva factorului A de creştere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV110, FECV121 şi FECV165), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 şi RFECV-2. Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale şi la neovascularizaţie, precum şi la creşterea permeabilităţii vasculare, considerându-se că toţi aceşti factori contribuie la afectarea vizuală cauzată de edemul macular diabetic.

## I. Indicaţii terapeutice

Ranibizumab este indicat la adulţi pentru:

- Tratamentul afectării acuităţii vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratamentul neovascularizaţiei (forma umedă) din cadrul degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV)

## II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

### 1. Criterii de includere

- Pacienţi adulţi cu afectarea acuităţii vizuale determinate de edemul macular diabetic
- Pacienţi adulti cu afectarea acuităţii vizuale determinate de neovascularizaţia maculară din DMLV

### 2. Criterii de excludere

- Pacienţi cu hipersensibilitate la unul din componenţii medicamentului.
- Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

## III. Tratament

### 1. Doze

Ranibizumab trebuie administrat de un oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.
Doza recomandată de la adulți, pentru ambele indicatii, este de 0,5 mg administrată ca injecţie unică intravitreană. Aceasta corespunde unui volum de injectare de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în acelaşi ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

### 2. Mod de administrare

Flacon de unică folosinţă, exclusiv pentru administrare intravitreană.
Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Flaconul trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule şi modificări de culoare.

**Procedura de injectare** trebuie să aibă loc în condiţii aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuşi sterile, a unui câmp steril şi a unui blefarostat steril (sau un echivalent) şi disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacţiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenţie înainte de efectuarea procedurii intravitroase.

Înainte de injectare trebuie să se administreze un anestezic adecvat şi un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafaţa pleoapelor şi suprafaţa oculară, în conformitate cu practica locală.

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreană, evitându-se meridianul orizontal şi ţintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injectări trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

**3. Perioada de tratament**

Tratamentul la adulți este început cu o injecţie pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, şi anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă şi nu apar modificări ale altor semne şi simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului.

În continuare, intervalele de monitorizare şi tratament trebuie stabilite de medic şi trebuie să fie în funcţie de evoluţia bolii, conform evaluării parametrilor acuităţii vizuale şi/sau anatomici. Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea ranibizumab trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluţiei bolii poate include examinarea clinică, testarea funcţională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienţii sunt trataţi conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obţinută acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluţie a bolii sau acuitatea vizuală este afectată.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum până la o lună o dată pentru EMD.
Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMLV, forma umedă.
Dacă reapare evoluţia bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecinţă.

Ranibizumab şi fotocoagularea cu laser în cazul EMD
Există o oarecare experienţă privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser. Atunci când se administrează în aceeaşi zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puţin 30 minute după fotocoaguarea cu laser. Ranibizumab poate fi administrat si pacienţilor cărora li
s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

**4. Ajustare doze**

- Vârstnici
  - Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experienţă limitată la pacienţii cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.
- Insuficienţă renală
  - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.
- Insuficienţă hepatică
  - Ranibizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauţii speciale la această grupă de pacienţi.

**IV. Contraindicaţii**

- Pacienţii cu infecţii oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienţii cu inflamaţii intraoculare active severe.

**V. Reacţii adverse**

Majoritatea reacţiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitroasă ( a se consulta RCP produs)

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în registrul de la sala de operaţii sau sala de tratament unde s-a efectuat injectarea.

Reacţii aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamaţii intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană şi cataractă traumatică iatrogenă. Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică. Suplimentar, pacienţii trebuie monitorizaţi în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariţiei unei infecţii. Pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menţionate mai sus.

Creşteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creşteri susţinute ale PIO. Atât presiunea intraoculară, cât şi perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate şi menţinute la valori corespunzătoare. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele acestor reacţii adverse posibile şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzaţie accentuată de disconfort, agravare a înroşirii ochilor, vedere înceţoşată sau reducerea acuităţii vizuale, intensificare a senzaţiei de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeaşi zi) nu sugerează un risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potenţial de imunogenitate. pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze creşterea severităţii oricărei inflamaţii intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creştere vasculară)

Ranibizumab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-FECV (sistemice sau oculare).

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului. Nu există date disponibile privind fertilitatea.

Sarcina

Expunerea sistemică la ranibizumab este scăzută după administrarea oculară, dar din cauza mecanismului său de acţiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potenţial teratogen şi embrio-/fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depăşeşte riscul potenţial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide şi au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aştepte ce puţin 3 luni de la administrarea ultimei doze de ranibizumab înainte de a concepe un copil.

Alăptarea

Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

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

Procedura de administrare a tratamentului poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

Pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranţa tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauţie în cazul tratamentului acestor pacienţi.

## VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea evoluţiei bolii după tratament şi evaluarea eficacităţii acestuia include examinarea clinică, testarea funcţională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecţie.

## VIII. Întreruperea tratamentului

Situaţiile de întrerupere definitivă sunt :

- refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
- parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuităţii vizuale şi identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidenţe include creşterea progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiofluorografie, înrăutăţirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizaţiei coroidiene sau alte evidenţe care demonstrează progresia bolii ( hemoragii noi semnificative sau exudate) în ciuda tratamentului optim la 3 vizite consecutive;
- hipersensibilitate stabilită sau suspicionată la unul din componentele medicamentului;
- scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat la mai puţin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuibile DMLV, în absenţa altei patologii;
- scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuităţii vizuale obţinută de la vizita baseline , indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

**Situaţiile de întrerupere temporară includ:**

**1. Inactivarea bolii**

Boala se consideră inactivă când:

- fluid persistent în absenţa leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidenţe care să sugereze lipsa de creştere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
- lipsa de înrăutăţire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizaţiei coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa creşterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa deteriorării vederii atribuită activităţii neovascularizaţiei coroidiene.

**2. Prezenţa efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:**

- endoftalmita
- dezlipirea de retină
- uveită severă
- severe uncontrolled uveitis
- d.infecţie perioculară în derulare
- alte complicaţii oculare atribuite ranibizumab sau procedurii de injectare
- fenomene trombembolice, incluzând infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale în primele 3 luni după tratament sau fenomene trombembolice recurente în legătură cu tratamentul cu ranicizumab

**IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea de oftalmologie.”

## DCI AFLIBERCEPTUM

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM**

### I. Indicaţii

Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.
b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

### II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamaţie intraoculară activă, severă

### III. Doze şi Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.
Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

**a. Degenerescenţa maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)**

1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg , echivalent cu 50 microlitri.
2. Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.
3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.

**b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)**
Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

**c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)**
Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustari de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

**IV. Monitorizare**
Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).
Nu este necesară monitorizarea între administrări.
Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

**V. Prescriptori:**
Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM**

## I. Indicaţie terapeutica (face obiectul unui contract cost volum)

Brolucizumab (BEOVU) este indicat la adulţi pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă).

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

## II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu afecţiunile retiniene menţionate în RCP-ul produsului, respectiv Degenerescenţa maculară legată de vârstă- forma neovasculară/umedă.

## III. Criterii de excludere/ Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienţi
Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
Inflamaţie intraoculară activă, severă

## IV. Tratament. Doze şi Mod de administrare

Brolucizumab se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumab trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecţie intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni). Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumab în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni.

Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea de Brolucizumab trebuie întreruptă.

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Injectiile intravitreene s-au asociat cu endoftalmită, inflamație intraoculară, cataractă traumatică, desprindere retiniană, vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană. Atunci când se administrează Brolucizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică.

Creşteri ale presiunii intraoculare. S-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare la 30 minute de la injectarea intravitreană a inhibitorilor factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF), inclusiv brolucizumab.

Siguranța și eficacitatea brolucizumab administrat concomitent în ambii ochi nu au fost studiate.

Deoarece aceasta este o proteină cu acțiune terapeutică, există potențial de imunogenitate asociat cu brolucizumab.
Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Beovu în asociere cu alte medicamente
anti-VEGF administrate în același ochi.
Au fost raportate efecte sistemice după utilizarea intravitreană, inclusiv hemoragii non-oculare și evenimente tromboembolice arteriale după injectarea intravitreeană de inhibitori VEG, inclusiv brolucizumab.
Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu brolucizumab și timp de minimum o lună de la ultima doză. Brolucizumab nu este recomandat în timpul alăptării.

## VI. Monitorizarea tratamentului

Imediat după injecția intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista creșterea tensiunii intraoculare.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne de inflamație intraoculară, inclusiv vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană, evenimente mediate imun. Pacienţii cărora li s-a administrat Brolucizumab, cu antecedente medicale de inflamație intraoculară și/sau ocluzie vasculară retiniană (în 12 luni de dinaintea primei injecții cu brolucizumab), trebuie strict monitorizați deoarece aceștia prezintă un risc crescut de a dezvolta vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană.
După injecția intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita (de exemplu, durere oculară, înroșire oftalmică, fotofobie, vedere încețoșată).
Nu este necesară monitorizarea între administrările de inițiere, dar medicul curant este cel care decide frecvenţa monitorizărilor în funcţie de evoluţia pacientului.
Monitorizarea activităţii bolii, respectiv a eficacităţii tratamentului poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică maculară sau angiofluorografie)

## VII. Reacţii adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (5-7%) au fost acuitate vizuală redusă, cataractă, hemoragie subconjunctivală, și flocoane vitreene.
Reacțiile adverse cele mai grave (<1%) au fost orbire, endoftalmită, ocluzia arterei retiniene, și dezlipire de retină.

## VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie amânată și terapia nu trebuie reluată mai devreme de următorul tratament programat în cazul:

- unei scăderi a acuităţii vizuale cu corecție (AVCC) ≥ 30 litere comparativ cu ultima evaluare a acuităţii vizuale;
- unei rupturi retiniene;
- unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei, sau dacă suprafaţa hemoragiei este ≥ 50% din suprafaţa totală a leziunii;
- chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.

La pacienții care dezvoltă inflamația intraoculară, inclusiv vasculita retiniană și/sau ocluzia vasculară retiniană, tratamentul cu Brolucizumab trebuie întrerupt definitiv și evenimentele trebuie tratate în mod prompt.
Tratamentul trebuie întrerupt temporar la subiecţii cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforaţii maculare în stadiul 3 sau 4.
Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumab trebuie întreruptă definitiv.

**IX. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 362 cod (S01XA18): DCI CICLOSPORINUM**

Boala ochiului uscat (DED) sau keratoconjunctivita sicca este una dintre cele mai frecvente patotogii care afecteaza pacientii din intreaga lume. Anomaliile filmului lacrimal se caracterizează prin compoziţia sa anormală sau deficientă. Ochiul uscat a fost definit de International Dry Eye Workshop (DEWS) ca o boală multifactorială a lacrimilor şi a suprafeţei oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale şi instabilitate a filmului lacrimal, cu potenţiale leziuni ale suprafeţei oculare. Este însoţită de osmolaritatea crescută a filmului lacrimal şi inflamaţia suprafeţei oculare.

Comitetul DEWS (The Dry Eye Workshop) a propus 4 grade de severitate a sindromului de ochi uscat:

- Gradul 1: disconfort usor si/sau episodic, simptomele vizuale sunt absente sau reprezentate de o uşoară oboseală vizuală ce poate fi episodică, afectarea corneei şi a conjunctivei este absentă sau uşoară.
- Gradul 2: disconfort moderat, episodic sau cronic, simptomele vizuale sunt deranjante şi/ sau limitează temporar activitatea, conjunctiva şi corneea sunt uşor afectate.
- Gradul 3: disconfort sever, frecvent sau constant, simptomele vizuale sunt deranjante, cronice şi/sau constante, limitând activitatea, conjunctiva şi corneea sunt moderat sau marcat afectate.
- Gradul 4: disconfort sever şi/sau debilitant şi constant, simptomele vizuale sunt constante şi/sau debilitante, conjunctiva şi corneea sunt sever afectate, cu apariţia eroziunilor punctate corneene severe.
  In forma sa severă, sindromul de ochi uscat este caracterizat de un nivel mai crescut al osmolarităţii, precum şi al inflamaţiei, iar aceste mecanisme duc la deteriorarea tisulară, cu potenţiale urmări debilitante (eroziuni punctate corneene severe, keratita filamentoasă, ulceraţii corneene).

**I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)**

Tratamentul cheratitei severe la pacienţii adulţi cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale, **cu adresabilitate către pacienţii diagnosticaţi cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjögren primar**.

**II. Criterii de includere**

Pacienții adulți cu xeroftalmie cronică cu adresabilitate pentru categoria de pacienți diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.

**III. Criterii de excludere**

- 1.Sarcină, lăuzie
- 2.Herpes ocular

– 3 Pacienți cu vârsta sub 18 ani

**III. Tratament**

Tratamentul cronic de 12 luni este perioada medie de tratament în studii clinice ( minim 6 luni)

**Doze:**

Doza recomandată este de o picătură în ochiul afectat sau în ambii ochi, o dată pe zi, înainte de culcare.

**Mod de administrare**: Oftalmică.

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat în ziua următoare, ca de obicei.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu utilizeze mai mult de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afectaţi).

Precauţii care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului:

- Pacienţii trebuie instruiţi să îşi spele mai întâi mâinile.
- Înainte de administrare, recipientul unidoză trebuie agitat uşor.
- Recipentul unidoză este pentru o singură administrare. Fiecare recipient unidoză este suficient pentru tratarea ambilor ochi.

Orice cantitate de emulsie rămasă neutilizată trebuie aruncată imediat.

Pacienţii trebuie instruiţi să efectueze ocluzie nazo-lacrimală şi să închidă pleoapele timp de 2 minute după instilare, pentru a reduce absorbţia la nivel sistemic. Acest lucru poate duce la scăderea reacţiilor adverse sistemice şi la creşterea activităţii locale.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puţin 15 minute. Ciclosporinum trebuie administrat ultimul.

**IV. Reacţii adverse**

**<u>Oculare</u>**

Foarte frecvente:

- iritaţie oculară;
- durere oculară.

Frecvente:

- eritem şi edem palpebral;
- creşterea secreţiei lacrimale;
- hiperemie oculară;
- vedere înceţoşată;
- edem palpebral;
- hiperemie conjunctivală
- iritaţie la locul de instilare;
- eritem la locul de instilare;

Mai puţin frecvente:

- edem conjunctival;
- tulburări lacrimale;
- secreţie oculară;
- prurit ocular;
- iritaţie conjunctivală;
- conjunctivita;
- senzaţie de corp străin în ochi;
- depuneri în ochi;
- cheratita;
- blefarita;
- decompensare corneană;
- şalazion;
- infiltrate corneene;
- cicatrice corneană;
- prurit al pleoapei;
- iridociclita.

**Generale**

- infecţii generalizate

## V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienţii din compoziţia medicamentului
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

## V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Herpes ocular

Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienti cu antecedente de herpes ocular şi, de aceea, trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi.

Lentile de contact

Nu a fost studiată utilizarea Ciclosporinum la pacienţii care poartă lentile de contact. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor cu cheratită severă. Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea picăturilor oftalmice, înainte de culcare, și pot fi reintroduse la trezire.

Glaucom

Experienţa cu Ciclosporinum în tratamentul pacienţilor cu glaucom este limitată. La acești pacienţi este necesară prudenţa, în special în cazul administrării concomitente a Ciclosporinum cu beta-blocante, despre care se cunoaşte că reduc secreţia lacrimală.

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care afectează sistemul imunitar, incluzând ciclosporina, pot influenţa mecanismele de apărare ale gazdei impotriva infecţiilor şi patologiilor

maligne. Administrarea concomitentă de Ciclosporinum şi picături oftalmice care conţin corticosteroizi ar putea potenţa efectele acestuia asupra sistemului imunitar.

Preparatul comercial conţine clorura de cetalconiu ca excipient, care poate determina iritaţie la nivelul ochiului.

Fertilitatea
Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepţia la femei

Ciclosporinum nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Nu există date privind efectele asupra fertilităţii la om. Nu a fost raportată afectarea fertilităţii la animalele cărora li s-a administrat ciclosporina pe cale intravenoasă.

Sarcina
Datele provenite din utilizarea Ciclosporinum la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Ciclosporinum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potenţiale pentru mamă depăşesc riscurile potenţiale pentru făt.

Alăptarea
După administrarea orală, ciclosporina se excretă în laptele matern. Există informaţii insuficiente cu privire la efectele ciclosporinei asupra nou-nascuţilor/sugarilor. Cu toate acestea, în cazul utilizării de ciclosporină sub formă de picături oftalmice, la doze terapeutice, este puţin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantităţi suficiente de medicament. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu Ciclosporinum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje
Ciclosporinum are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament poate determina temporar vedere înceţoșată sau alte tulburări de vedere care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje înainte ca vederea să le fi revenit la normal.

Pacienţi vârstnici:
Grupul de pacienţi vârstnici a fost studiat în studii clinice. Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică:
Efectul Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Totuşi, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienţi.

**VI. Monitorizarea tratamentului.Criterii de evaluare a eficienţei tratamentului**

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie repetată cel puţin o dată la interval de 6 luni prin examen biomicroscopic al suprafeţei anterioare a globului ocular pentru evaluarea filmului lacrimal, examinarea corneei şi testul Schirmer pentru evaluarea cantitativă a secreţiei lacrimale.

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

In cazul apariţiei efectelor adverse, tratamentul va fi întrerupt.

**VIII. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.”

# DCI: DEFEROXAMINUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM**

**Definiţia afecţiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră şi intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

**Criterii de includere**

- pacienţi cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
- după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 µg/l.

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

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)
- la adult 50 - 60 mg/Kgc
- în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;
- în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în µg/l) sub 0,025;
- se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicaţii:

- persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;

- boală cardiacă semnificativă;
- înaintea sarcinii sau transplantului medular.
  (doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

**Monitorizarea tratamentului**

- la fiecare 3 luni:
- feritina serică;
- monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;
- control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;
- bianual evaluarea funcţiei cardiace;
- anual evaluarea funcţiei endocrine.

**Criterii de excludere din tratament**

Reacţii adverse:

- sistemice cronice:
  - oculare;
  - auditive;
  - displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;
- sindrom pulmonar acut;
- reacţii senzitive generalizate;
- reacţii cutanate locale severe;
- hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)

Comorbidităţi:

- insuficienţă renală severă;
- Non-responder:
  - nu este cazul
- Non-compliant:
  - datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.

**Prescriptori:** medicul hematolog sau oncolog.

# DCI DEFERASIROXUM

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
  - beta-talasemia majoră şi intermedia
  - sindroame mielodisplazice
  - aplazie medulară
  - alte anemii
  - boli hemato-oncologice politransfuzate
  - transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

**II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:
  - la pacienţii copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥7 ml masă eritrocitară /kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
  - la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
  - la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraincarcare cronica cu fier secundara transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar in alte situatii decat sindroamele talasemice (aplazia medulara, anemia diseritropietica, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medlar)
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă

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

**A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate**

**Doze:**

- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau concentraţia serică de feritină >1000 µg/l
    - doza iniţială de 14 mg/Kgc/zi;
    - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice iniţiale de 21 mg/kg la pacienţii care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism şi cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg şi lună (aproximativ >4 unităţi/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

**Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienţii care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentraţia plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l şi nu indică o tendinţă de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg
- la pacienţii cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentraţia plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l şi indică o tendinţă de scădere în timp)
- la pacienţii la care concentraţia plasmatică de feritină a atins valoarea ţintă (de regulă, între 500 şi 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menţinerea nivelurilor de feritină în intervalul ţintă.

**Forma farmaceutică.**

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg şi 500 mg**

- **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge**

<table>
<tr><th></th><th>Comprimate filmate/granule</th><th>Comprimate pentru dispersie orală</th><th>Transfuzii</th><th></th><th>Feritină plasmatică</th></tr>
<tr><td>Doza inițială</td><td>14 mg/kg/zi</td><td>20 mg/kg/zi</td><td>După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME</td><td rowspan="4">sau</td><td rowspan="4">>1000 µg/l</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Doze inițiale alternative</td><td>21 mg/kg/zi</td><td>30 mg/kg/zi</td><td>>14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult)</td></tr>
<tr><td>7 mg/kg/zi</td><td>10 mg/kg/zi</td><td><7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult)</td></tr>
<tr><td>Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină</td><td>O treime din doza de deferoxamină</td><td>Jumătate din doza de deferoxamină</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">Monitorizare</td><td>Lunar</td></tr>
<tr><td colspan="5">Interval-țintă</td><td>500-1000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)</td><td colspan="4">Creștere</td></tr>
<tr><td>3,5 - 7 mg/kg/zi<br>Până la 28 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi<br>Până la 40 mg/kg/zi</td><td></td><td>>2500 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="4">Scădere</td></tr>
<tr><td>3,5-7 mg/kg/zi<br><br>La pacienții tratați cu >21 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi<br><br>La pacienții tratați cu >30 mg/kg/zi</td><td></td><td><2500 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="2">Când se atinge valoarea-țintă</td><td></td><td>500-1000 µg/l</td></tr>
<tr><td>Doza maximă</td><td>28 mg/kg/zi</td><td>40 mg/kg/zi</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Se va avea în vedere întreruperea tratamentului</td><td colspan="3"></td><td><500 µg/l</td></tr>
</table>

**B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)**

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

**Doza iniţială**

Doza zilnică iniţială recomandată de deferasirox la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

**Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creştere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l şi nu prezintă o tendinţă descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experienţă cu doze peste acest nivel la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- daca feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l, doza nu trebuie să depăşească 7 mg/kg

- la pacienţii la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puţin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l
- daca feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentrație a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge**

<table>
<tr><th></th><th>Comprimate filmate/granule</th><th>Comprimate pentru dispersie orală</th><th>Concentrație hepatică de fer (CHF)*</th><th></th><th>Feritină plasmatică</th></tr>
<tr><td>Doza inițială</td><td>7 mg/kg/zi</td><td>10 mg/kg/zi</td><td>≥5 mg Fe/g ms</td><td>sau</td><td>>800 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="6">Monitorizare Lunar</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)</td><td colspan="5">Creștere</td></tr>
<tr><td>3,5 - 7 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi</td><td>≥7 mg Fe/g ms</td><td></td><td>>2000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="5">Scădere</td></tr>
<tr><td>3,5-7 mg/kg/zi</td><td>5-10 mg/kg/zi</td><td><7 mg Fe/g ms</td><td></td><td>≤2000 µg/l</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Doza maximă</td><td>14 mg/kg/zi 7 mg/kg/zi</td><td>20 mg/kg/zi 10 mg/kg/zi</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">La adulți</td><td rowspan="2">neevaluat</td><td rowspan="2">si</td><td rowspan="2">≤2000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="2">La copii și adolescenți</td></tr>
</table>

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Întreruperea tratamentului** | <3 mg Fe/g ms | sau | **<300** µg/l |
| **Readministrarea tratamentului** | **Nerecomandata** | | |

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

| Test | Frecvenţă |
|---|---|
| Feritinemie | lunar |
| Creatinemie | - de două ori înainte de începerea tratamentului<br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Clearence al creatininei | - înainte de începerea tratamentului;<br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Concentraţii plasmatice ale transaminazelor | lunar |
| Proteinurie | la 3 luni |
| Indicatori ai funcţiei tubulare | după cum este necesar |
| Testare auditivă şi oftalmologică | înainte de începerea tratamentului şi apoi anual |

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

- **Reacţii adverse:**
  - creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
  - creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% fată de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.)
  - modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;
  - reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).
- **Co-morbidităţi**:
  - insuficienţa renală sau disfuncţii renale semnificative;
  - insuficienţă hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;
- **sarcina.**

**VI. PRESCRIPTORI:**

- medicul hematolog;
- in judetele in care nu exista medic hematolog, prescriptia poate fi facuta de medicul oncolog
- medicul pediatru

# DCI: SEVELAMER

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER**

**Indicaţii**

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

**Doze**

Doza de iniţiere:

- 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
- 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

**Monitorizare**

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

**Prescriptori**

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC**

Hiperfosfatemia este o complicaţie frecventă a Bolii cronice de rinichi avansate (cu filtrat glomerular estimat sub 30mL/min), raportată la aproximativ 70% dintre pacienţii dializaţi (Boală cronică de rinichi categoria G5D)[1,2]. Hiperfosfatemia este o componentă a tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR - hiperparatiroidism secundar, boală osoasă renală şi afecţiunile cardio-vasculare – care au un puternic impact negativ prin creşterea riscului de fracturi şi de mortalitate generală şi de cauză cardio-vasculară.

Ghidurile de tratament al Tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR - KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) şi SRN (*Societatea Română de Nefrologie*) - sugerează drept obiectiv terapeutic la pacienţii dializaţi reducerea fosfatemiei către valorile normale de referinţă ale laboratorului. Pentru atingerea acestui obiectiv, este sugerată administrarea chelatorilor intestinali de fosfaţi, însă cu evitarea hipercalcemiei şi limitarea aportului de calciu din medicamente.

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienţii cu BCR dializaţi sunt disponibile:

- Sărurile de calciu (combinate sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilităţii şi preţului scăzut, dar utilizarea lor creşte riscul de hipercalcemie, de boală osoasă adinamică şi de favorizare a calcificărilor vasculare;
- Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă şi medulară;
- Sevelamer-ul (chelator aş fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacţii adverse digestive şi necesită un număr mare de tablete zilnic;
- Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

Oxihidroxidul sucroferic este un chelator intestinal de fosfat fără calciu şi aluminiu, care leagă fosfaţii prin schimbarea liganzilor între moleculele de hidroxid şi/sau de apă şi ionii de fosfaţi din intestin. Preparatul comercial conţine oxihidroxid de fier (III) polinuclear (500mg/comprimat masticabil), sucroză şi amidon.

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) şi design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluşi 1059 adulţi trataţi prin hemodializă şi dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic şi 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variaţia fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienţi dializaţi. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderenţa la tratament a fost mai bună[7]. În extensia acestui studiu, desfăşurată după un design similar pentru o perioadă suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulţi dializaţi care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic

şi 260 cu sevelamer). A fost constatată menţinerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament şi nu au fost înregistrate reacţii adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranţă şi tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat şi de un studiu observaţional prospectiv multicentric (date din „viaţa reală") la a 1365 bolnavi dializaţi monitorizaţi timp de 36 luni.

## I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Oxihidroxid sucroferic este recomandat pentru tratamentul hiperfosfatemiei la pacienţi adulţi cu BCR categoria 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care au hiperfosfatemie peste 5,6mg/dL (1,8mmol/L):

- persistentă sub tratament cu alt tip de chelatori ai fosfaţilor
  *SAU*
- asociată cu contraindicaţii pentru administrarea sărurilor de calciu.

Oxihidroxid sucroferic este parte a tratamentului complex adresat tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR, astfel că poate fi asociat cu activatori ai receptorilor vitaminei D şi calcimimetice.

## II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

### *1. Criterii de includere în tratament*

Pacienţi adulţi cu BCR stadiul 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

- Hiperfosfatemie ≥5,6mg/dL (≥1,8mmol/L) persistentă după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei); sau
- Hiperfosfatemie ≥5,6mg/dL (≥1,8mmol/L) persistentă 4 săptămâni, asociată cu una din următoarele situații:
  - Hipercalcemie persistentă ≥10,8mg/dL (≥2,65mmol/L) sau episoade repetate de hipercalcemie >10,5mg/dL sub tratamentul cu săruri de calciu;
  - Calcificări ectopice extinse (valvulare, arteriale, ale aortei, scor de calcificare al aortei abdominale lombare peste 5);
  - iPTH <150pg/mL (sub 2 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive;
  - Calcifilaxie.

### 2. *Criterii de excludere*

- Hipofosfatemie -sub 2,5mg/dL (0,81mmol/L);
- Semne de supraîncărcare cu fier (feritina serică >800ng/mL).

## III. TRATAMENT

**Doza de iniţiere:**
1500mg fier zilnic, divizat în trei prize: 500mg fier (1 comprimat masticabil) de 3 ori pe zi, în timpul meselor.
**Mod de administrare:**
Pe cale orală, în timpul meselor, cu doza zilnică împărţită între mesele zilei, adaptat conţinutului în fosfaţi al alimentelor de la masa respectivă.
Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghiţite întregi.
Medicamentele cunoscute a interacţiona cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră faţă de priza de oxihidroxid sucroferic.

**Perioada de administrare:**
Nelimitată.
Tratamentul va fi oprit dacă apar reacţii adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (feritină serică persistent peste 800ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dac[ pacientul ]ntrune;te din nou criteriile de includere..

**Ajustarea dozei:**
Este recomandată după 2-4 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

- ≥5,6mg/dL (>1,8mmol/L) – doza zilnică va fi crescută cu 500mg fier (1cp);
- între 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L) – va fi menţinută aceeaşi doză;
- <3,5mg/dL (<1,13mmol/L) – doza zilnică va fi scăzută cu 500mg fier (1cp).

Tratamentul va fi monitorizat în continuare prin determinarea lunară a fosfatemiei, iar doza va fi crescută sau scăzută cu câte 500mg fier (1cp) astfel încât fosfatul seric să fie menţinut în limitele intervalului de referinţă al laboratorului.
Nu va fi depăşită doza maxim admisă de 3000mg fier (6cp)/zi.

## IV. CONTRAINDICAȚII

- Hemocromatoză şi orice situaţie de supraîncărcare cu fier (feritină serică peste 800ng/mL);
- Alergie la fier sau excipienţi (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
- Anomalii ereditare asociate cu intoleranţa la fructoză, malabsorbţia glucozei-galactozei sau deficienţa de sucrază-izomaltoză.

## V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conţine 700mg amidon (din cartofi şi porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidraţi. Pacienţii cu diabet zaharat trebuie să ţină cont de acest aport de zaharuri.

Administrarea oxihidroxid sucroferic trebuie considerată cu prudenţă, după analiza atentă a raportului risc/beneficiu, la bolnavi cu antecedente recente de peritonită şi intervenţii chirurgicale în sfera digestivă (în ultimele 3 luni), tulburări gastrice şi hepatice importante, la femei gravide şi în perioada de alăptare deoarece aceste categorii nu au fost incluse în studiile clinice.

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI

Anamneza şi examenul clinic al bolnavului, la fiecare şedinţă de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariţie a tulburărilor gastro-intestinale şi a altor reacţii adverse.
Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral şi osos la bolnavii dializaţi în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvenţă:

- fosfatemia la 2 săptămâni, la atingerea obiectivului terapeutic (fosfat seric între 3,5-5,5mg/dL) şi, apoi, lunar;
- calcemia (calciu seric total şi ionizat), lunar;
- parathormonul seric intact trebuie, semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D, când poate fi necesară creşterea frecvenţei la 3-4 luni);
- fosfataza alcalină totală, la 6-12 luni, mai frecvent dacă există hiperparatiroidism.

Recoltarea probelor de sânge pentru aceste determinări trebuie efectuată pe nemâncate, înaintea începerii şedinţei de hemodializă din mijlocul săptămânii.

## VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va fi continuat pe termen nedefinit. Întreruperea tratamentului este recomandată dacă apare intoleranţă ca urmare a reacţiilor adverse sau dacă este depăşit obiectivul terapeutic (se instalează hipofosfatemie).

Principalele reacţii adverse raportate în timpul tratamentului cu oxihidroxid sucroferic sunt:

- tulburările gastro-intestinale:
  - frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greaţă, vărsaturi, constipaţie, dureri abdominale, flatulenţă, dispepsie;
  - mai puţin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
- decolorarea danturii şi a limbii;
- prurit, erupţii cutanate;
- cefalee, fatigabilitate, dispnee.

Administrarea de oxihidroxid sucroferic trebuie întreruptă dacă fosfatemia scade persistent sub 2,5mg/dL (<0,81mmol/L), la două determinări la interval de o lună, chiar după scăderea dozei conform recomandărilor de ajustare.

**VIII. PRESCRIPTORI**

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu oxihidroxid sucroferic va fi efectuată de medicii în specialitatea Nefrologie. Prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă, ca parte a tratamentului tulburărior metabolismului mineral şi osos asociate BCR."

# DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 269, cod (V004N): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV**

**COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE**

**Indicaţii**

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG ≤ 30 mL/min/1.73 $m^2$), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.
2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi comorbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

**Tratament**

**Ţinta tratamentului**

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

**Doze**

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

**Monitorizarea bolnavilor**

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

**Criterii de excludere din tratament**

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

**Prescriptori**

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.