



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 194 (XXXVIII) — Nr. 6 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Joi, 8 ianuarie 2026

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 2.039/2.016/2025 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora	3–236
--	-------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Nr. 2.039 din 17 decembrie 2025

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 2.016 din 29 decembrie 2025

ORDIN

privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

Văzând Referatul de aprobare nr. 2.039 R din 17 decembrie 2025 al Direcției generale asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 10.534 din 23 decembrie 2025 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

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

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

Art. I. — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,
Claudiu Constantin Damian,
secretar de stat

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Horațiu-Remus Moldovan

*) Ordinul nr. 2.039/2.016/2025 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 6 din 8 ianuarie 2026 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXĂ

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

la anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021

1. La anexa nr. 1, în tabel, pozițiile 217 și 313 se modifică și vor avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
217	M05BX04	DENOSUMAB (60 mg/ml)
313	M05BX04-ONCO	DENOSUMAB

2. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 376 se introduc nouăsprezece noi poziții, pozițiile 377 - 395, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
377	B06AC06	BEROTRALSTATUM
378	B02BX08	AVATROMBOPAG
379	C10AX16	INCLISIRAN
380	D11AH05-BPOC	DUPILUMABUM
381	D11AH05-PN	DUPILUMABUM
382	L04AA58	EFGARTIGIMODUM ALFA
383	L02BX04	RELUGOLIXUM
384	L02BB06	DAROLUTAMIDUM
385	L01EL03	ZANUBRUTINIBUM
386	L01EX22	SELPERCATINIBUM
387	L01XC38	ISATUXIMABUM
388	L01XX60	TALAZOPARIBUM
389	L01XX75	TEBENTAFUSPUM
390	M05BX07	VOSORITIDUM
391	N03AX24	CANNABIDIOLUM
392	N03AX26	FENFLURAMINUM
393	N07XX18	VUTRISIRANUM
394	R03DX11	TEZEPELUMABUM
395	S01LA09	FARICIMABUM

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR

I. Indicații

Ticagrelor este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu:

- sindrom coronarian acut, tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Ticagrelor 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

- Vârstă peste 18 ani;
- 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);
- Pacienți cu istoric de IM, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

III. Contraindicații și precauții de administrare

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Sângerare patologică activă;
- Antecedente de hemoragii intracraniene;
- Insuficiență hepatică severă;
- Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor.

IV. Durata tratamentului

Tratamentul inițiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienții cu istoric de IM și proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienții cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vârsta peste 65 ani). Durata recomandată a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani

V. Tratament

După inițierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienții cu istoric de IM peste 12 luni, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu ticagrelor 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP), la pacienții cu istoric de IM, cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislației în vigoare (o cutie conține 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

VI. Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, pacienții cu istoric de IM vor fi reevaluați la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

VII. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialitățile mai sus menționate.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. CANCERUL BRONHOPULMONAR ALTUL DECAT CEL CU CELULE MICI

I. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost volum):

1. Durvalumab în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina
2. Durvalumab în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de Durvalumab în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK

Aceste indicații se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

INDICAȚIA 1:

1. Vârstă peste 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. Pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la $\geq 1\%$ (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

INDICAȚIA 2:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru pacienții NSCLC rezecabil care prezintă risc crescut de recidivă – stadiile IIA-IIIB (N2), conform AJCC v.8.0.

Notă: pentru durvalumab în neoadjuvanță/adjuvanță – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjărilor ALK la pacienții cu adenocarcinom și carcinom scuamos nefumători sau care nu mai fumează de mult timp. Radioterapia post-operatorie este permisă și trebuie inițiată în următoarele 8 săptămâni după intervenția chirurgicală, iar tratamentul adjuvant cu durvalumab trebuie inițiat în următoarele 3 săptămâni după finalizarea radioterapiei post-operatorii.

Pot beneficia de coninutarea tratamentului cu durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere – pentru ambele indicații:

1. sarcină/alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficiența renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active*
5. istoric de imunodeficiență*
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun*
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 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

INDICAȚIA 1:

1. Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

2. Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu durvalumab

În vederea inițierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonită radică).
- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei **false progresii de boală**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu durvalumab.

3. Doza

Doza recomandată de durvalumab este **10 mg/kg**, administrată sub formă de **perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute** o dată la interval de **2 săptămâni sau 1.500mg la interval de 4 săptămâni**. **Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu DURVALUMAB 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.**

Durata tratamentului: până la **progresia bolii** sau **toxicitate** inacceptabilă, sau **maximum 12 luni**.

INDICAȚIA 2:**1. Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare – stadiile IIA-IIIB (N2) cu risc crescut de recurență)
- Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte în funcție de decizia medicului curant

2. Doza

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu durvalumab neoadjuvant 1.500 mg în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmat de tratamentul adjuvant cu durvalumab 1.500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. La pacienții cu NSCLC operabil cu o greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie administrată o doză de DURVALUMAB stabilită în funcție de greutate, de 20 mg/kg. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni (21 zile) înainte de intervenția chirurgicală în doză de 20 mg/kg, urmat de 20 mg/kg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală, până când greutatea este mai mare de 30 kg.

3. Durata tratamentului

- Faza neo-adjuvantă: pentru 4 cicluri sau până la progresia bolii, care împiedică realizarea unei intervenții chirurgicale definitive sau toxicitate inacceptabilă
- Faza adjuvantă: până la apariția recidivei, toxicitate inacceptabilă sau pentru maxim 12 cicluri după intervenția chirurgicală

Modificarea dozei – ambele indicații

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse 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.

V. Grupe speciale de pacienți***Insuficiență renală***

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumab la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant:

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacții adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum și a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/ 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 tranzitoriu 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 premedicație 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 Opriti definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la $\leq$ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

^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 (examele imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- După un tratament de maximum 12 luni în cazul indicației I
- După un tratament de maximum 12 cicluri în cazul tratamentului adjuvant – indicația II
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a *falsei progresii de boală*, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER BRONHOPULMONAR CU CELULE MICI

I. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost volum):

1. Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: „extensive-stage small cell lung cancer”.
2. Durvalumabum administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

*Aceste indicații se codifica la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere:

INDICAȚIA 1:

- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netratați anterior (necesită confirmare histologică a bolii și imagistică a stadiului avansat); pot fi incluși în tratament pacienți care au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.
- Pot beneficia de acest protocol pacienții tratați pentru stadiu incipient (limitat) de boală și care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurenței bolii.

INDICAȚIA 2:

1. Vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
3. Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), care nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

Nota: pot beneficia de durvalumab pacienții cu această indicație, care au primit anterior durvalumab, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcină /alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

1. pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui –(doar pentru indicația 1)
2. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
3. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
4. istoric de reacții adverse severe mediate imun
5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doză echivalentă 10 mg prednisone zilnic
6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumab

*Nota : pentru situațiile 1-6, în absența datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza si mod de administrare**INDICAȚIA 1:**

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤ 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, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

INDICAȚIA 2:

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg o dată la 4 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 24 luni.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ ne-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 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 în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți***Insuficiență renală***

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
 - a. Toxicitate inacceptabilă
 - b. 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, în baza unui raport risc-beneficiu).
 - c. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

3. CARCINOM DE TRACT BILIAR

I. Indicația terapeutică (incluție necondiționată)

Durvalumabum administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (biliary tract cancer, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat.

Această indicație se codifică la prescriere prin **codul 102** (conform clasificării internaționale a bolilor revizii a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de incluție:

1. Vârstă peste 18 ani.
2. Carcinom de tract biliar avansat sau metastatic, nerezecabil, confirmat histologic, inclusiv colangiocarcinom (intrahepatic sau extrahepatic) și carcinom al vezicii biliare.
3. Pacienții cu boală recurentă la peste 6 luni după finalizarea terapiei adjuvante (chimioterapie și/sau radioterapie) sunt eligibili.
4. Status de performanță ECOG 0 sau 1.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu durvalumabum pacienții cu această indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina /alăptare

2. Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

1. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
2. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
3. istoric de reacții adverse severe mediate imun
4. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic
5. 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 1-5, în absența datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament**Evaluare pre-terapeutică**

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (carcinom de tract biliar avansat sau metastatic, nerezecabil)
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza și mod de administrare

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni până la 8 cicluri, urmat de durvalumabum 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤ 36 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, la intervale de 3 săptămâni până la 8 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >36 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Când durvalumabum este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează durvalumabum înainte de chimioterapie în aceeași zi.

Pentru medicamentele care se administrează concomitent (gemcitabină și cisplatină), consultați RCP pentru modul de administrare.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să 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 și de tipul acesteia (mediată/ ne-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 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 în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS

1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicații – Carcinom renal

II. Criterii de includere

1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu citokine și/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

1. Pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi (> 5 mg/zi prednison sau echivalent) sau alți agenți imunosupresivi,
2. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
3. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
5. Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenționări:

Au fost raportate:

- pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,

- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (> 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul; în acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic – evaluarea prin ex CT/RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic – funcția renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- frecvent – control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
- periodic – depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecțioasă grad 2,3
- stomatită grad 2,3
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) – grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 3
- trombocitopenie – grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/I$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/I$), grad 3 și 4 ($< 50 \times 10^9/I$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/I$), neutropenie - grad 3 ($> 1, \geq 0,5 \times 10^9/I$), până la revenirea la grad < 2 ($\geq 1 \times 10^9/I$), grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/I$), până la revenirea la grad ≤ 2
- neutropenie febrilă – grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/I$) și dispariția febrei

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecțioasă – grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4
- stomatită – grad 4
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4

- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4
- neutropenie febrilă – grad 4
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicație – Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulți cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

1. Tumora neuro-endocrină bine diferențiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară sau gastro- intestinală (localizarea tumorii primare)
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

1. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boala slab diferențiată cu indice de proliferare (Ki-67) crescut

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimetele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenționări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)
2. infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)
3. reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală
5. cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (> 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic – evaluare periodică prin ex CT/RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic – glicemie, funcția renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic – depistarea simptomelor care pot indica:
 - boală pulmonară interstițială sau pneumonită
 - apariției ulcerărilor bucale
 - apariției reacțiilor de hipersensibilitate

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant – până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariției unor toxicități gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecțioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie – grad 3, trombocitopenie – grad 2 - 4, neuropenie – grad 3 - 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecțioasă – grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4
- stomatită – grad 4
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4
- neutropenie febrilă – grad 4
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

3. CANCER MAMAR

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)– Tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER-2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurență sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază nonsteroidal.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

NOTA: Pentru această indicație se poate prescrie doar denumirea comercială Afinitor pentru care a fost emisă Decizie de includere condiționată în Listă și care face obiectul contractului cost volum.

II. Criterii de includere:

- Cancer mamar local-avansat sau metastatic, cu receptori hormonal pozitivi, HER2 negativ
- Recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază nonsteroidan
- Sunt eligibile și pacientele care au progresat în timpul sau după tratamentul adjuvant cu un inhibitor de aromatază non-steroidian
- ECOG 0-2
- Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

- Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
- Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Dacă o doză este omisă, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci, ca de obicei, următoarea doză prescrisă.

Atenționări: au fost raportate:

- pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe – au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
- ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (> 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului

V. Monitorizare

- imagistic – evaluare periodică prin ex. CT/RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic – glicemie, funcția renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic – depistarea simptomelor care pot indica:
 - o boală pulmonară interstițială sau pneumonită
 - o apariției ulcerărilor bucale
 - o apariției reacțiilor de hipersensibilitate

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant – până la ameliorarea simptomelor (grad $\leq$ 1) și reinițierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariției unor toxicități gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecțioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie – grad 3, trombocitopenie – grad 2 - 4, neuropenie – grad 3 - 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecțioasă – grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reappare toxicitatea; grad 4
- stomatită – grad 4
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4
- neutropenie febrilă – grad 4
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 170 cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 170 cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

A. CARCINOM HEPATOCELULAR

I. Indicația terapeutică

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

1. Criterii de includere in tratament

- vârstă ≥ 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 rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Esec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranță bună la tratamentul anterior cu Sorafenib, definită prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- status de performanță ECOG – 0, 1

2. Criterii de excludere

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib
- oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicității legate de Sorafenib
- afectare cardiacă (în opinia medicului curant)
- insuficiență hepatică scor Child-Pugh B sau C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea Regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat).

Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară – se găsesc în RCPul produsului. Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienta hepatica

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la :

- *Esecul tratamentului* (pacienții cu progresie radiologică)
- *Efecte secundare* (toxice) nerecuperate
- *Decizia medicului*
- *Dorința pacientului* de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Infecții

Regorafenib a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă și infarct

La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Regorafenib până la remisie. Decizia reîncepterii tratamentului cu Regorafenib trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și a riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

Interacțiuni cu alte medicamente

Regorafenib interacționează cu mulți alți agenți – este necesară verificarea interacțiunilor medicamentoase.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. TUMORI GASTROINTESTINALE

I. Indicația terapeutică

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastatice, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- GIST nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic
- Imatinib și sunitinib ca regimuri anterioare de tratament, cu progresia bolii sau intoleranță la imatinib, precum și progresia bolii sau intoleranță la sunitinib
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (în opinia medicului curant)
- Status de performanță ECOG 0, 1

2. Criterii de excludere:

- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea Regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat).

Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului se regăsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totală
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis – dacă nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la :

- ***Eșecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant) – a se vedea cap. IV de la lit. A

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

C. CARCINOM COLORECTAL

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal (CRC – cancer colorectal) metastatic cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- Pacienți cu neoplasm colorectal metastatic tratați anterior cu tratamentele disponibile (chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF și un tratament anti-EGFR sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (în opinia medicului curant)
- ECOG 0-2

2. Criterii de excludere

- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea Regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat).

Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului se regasesc în RCP-ul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienta hepatica

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totală
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandete pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis – dacă nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la :

- *Eșecul tratamentului* (pacienții cu progresie radiologică)
- *Efecte secundare* (toxice) nerecuperate
- *Decizia medicului*
- *Dorința pacientului* de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant) – a se vedea cap. IV de la lit. A

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 214 cod (L04AX08) se abrogă.

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

A. Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă cu seringă preumplută (original și biosimilar)

I. Indicații

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a. degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)
- d. afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă);
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală);
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD);
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți;
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată;
- Inflamație intraoculară activă, severă.

IV. Tratament

Doze și Mod de administrare

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu afliberceptum 40 mg/ml este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform RCP.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

d. Afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă.

Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Atenționări/Precauții

Injecția intravitreană de Afliberceptum 40 mg/ml se va face cu prudență:

- administrarea de Afliberceptum 40 mg/ml concomitent la ambii ochi pot duce la un risc crescut de a prezenta reacții adverse;
- pacienții cu glaucom (necesită o paracenteză a camerei anterioare) și monitorizarea presiunii intraoculare la 60 de minute după injecție;
- injectare de Afliberceptum 40 mg/ml cu prudență în cazul pacienților cu leziuni retiniene cu risc crescut pentru dezlipirea de retină;
- Afliberceptum 40 mg/ml nu trebuie administrat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt;
- Afliberceptum 40 mg/ml nu este recomandat în timpul alăptării deoarece nu se cunoaște dacă se excretă în laptele uman;
- femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni după ultima injecție cu Afliberceptum 40 mg/ml;
- după injectarea Afliberceptum 40 mg/ml este posibil să apară unele tulburări temporare de vedere, de aceea nu se recomandă conducerea de vehicule și folosirea utilajelor cât timp se mențin aceste tulburări.

Efecte adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- deteriorarea vederii;
- ochi congestionat datorită sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului;
- durere la nivelul ochilor.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dezlipire sau rupere a unuia dintre straturile din spatele ochiului, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți, uneori progresând la pierderea vederii (ruptura epiteliului pigmentar al retinei/dezlipirea/ruperea retinei);
- degenerare a retinei (cauzând tulburări de vedere);
- sângerare la nivelul ochiului (hemoragie vitreană);
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataracta);
- deteriorarea corneei;
- creșterea presiunii intraoculare;
- pete mobile în câmpul vizual (corpi flotanți);
- decolare posterioară de vitros
- senzația de corp străin;
- creșterea producției de lacrimi;
- edem palpebral;
- sângerare la locul injectării;
- înroșire oculară.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții alergice (hipersensibilitate): prurit, urticarie
- inflamație gravă sau infecție în interiorul ochiului (endoftalmită);
- inflamația irisului sau a altor părți ale ochiului (irită, iridociclită);
- iritație a pleoapei;

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- orbire;
- opacifierea cristalinului din cauza înțepării cristalinului (cataractă traumatică);
- puroi la nivelul ochiului;
- risc trombotic cu posibilitatea dezvoltării de infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

V. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive

de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică maculară sau angiofluorografie).

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- lipsa de răspuns (de reducere a edemului/neovascularizației coroidiene) la tratamentul efectuat;

- prezența efectelor adverse: endoftalmită, dezlipire de retina, hemoragie în vitros, cataractă
- prezența fenomenelor alergice postinjecție.

VII. Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.

B. Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul:

- degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă);
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Tratament

Doze și Mod de administrare

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

Doza recomandată de Afliberceptum 114,3 mg/ml este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție.

Doza este aceeași pentru indicațiile DMLVn și EMD.

Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de

tratament pot fi extinse și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile.

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Afliberceptum 114,3 mg/ml la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.

Frecvența vizitelor de monitorizare trebuie să se bazeze pe starea pacientului și este la aprecierea medicului.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB 60 mg/ml (original și biosimilar)

I. Indicații:

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați.

II. Criterii de includere

A. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie anti-resorptivă minim 3 ani și care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

- a. a. au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult
- b. b. au scor $T < -2$ DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei
Menopauza precoce	Ultima menstruație înainte de 40 de ani *
IMC (indice de masă corporală)	< 20 Kg/m ²
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ mg/zi prednison sau echivalent
Consum de alcool	Minim 3 unități/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))*
Istoric familial de fractură de șold	Fractura de șold la unul dintre părinți*
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent *
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

* factori de risc care se vor proba pe baza declarației pacientului

B. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați;

C. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

- a. a. apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia
- b. b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry = absorbtimetrie duală cu raze X), $\geq 5\%$ la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul șoldului total, repetată la ≥ 1 an

D. Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care, la momentul inițierii tratamentului cu denosumab, respectau indicația compensată și unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

E. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză tratați anterior cu terapie anabolizantă

III. Inițierea tratamentului (documente/investigații):

- a. Dacă este cazul, DXA șold și/sau DXA coloană. În condițiile imposibilității măsurării DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebrăț (33% radius)
- b. Imagistică - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
- c. Tratament anterior pentru osteoporoză;
- d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigații necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

IV. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Denosumab este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) și vitamină D (800-1000 UI/zi) în cazul suficienței de vitamină D și al unei funcții renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, și se administrează metaboliți activi ai vitaminei D la cei cu funcție renală afectată, la indicația medicului curant.

V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. (lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

VI. Alte precauții și recomandări

- a. Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială. Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.
- b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul inițial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.
- c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

VII. Monitorizare

- a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;
- b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori

Inițierea și continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică și de reabilitare.”

10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 264 cod (S01EE05) se abrogă.

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 299 cod (A05AA04) se abrogă.

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04-ONCO): DCI DENOSUMAB 70 mg/ml, 120 mg/ml (original și biosimilar)

I. Indicația terapeutică

Denosumab 70 mg/ml, 120 mg/ml este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (*fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos*) la adulți cu afecțiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezența determinărilor secundare osoase).

II. Criterii de includere:

- Vârstă **peste 18 ani**;
- **ECOG 0-2**, însă medicamentul poate fi prescris în situații particulare, pentru ***pacienți cu ECOG 3-4***, la care beneficiul tratării uneia dintre indicațiile mai sus menționate, depășește eventualele riscuri.
- **diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase** secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- Hipocalcemie netratată, **severă**
- Leziuni de **chirurgie dentară / orală nevindecate** sau alte leziuni inflamatorii severe la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii / riscuri – este ***mai mult o atenționare decât un criteriu de excludere***).
- **Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă** sau la oricare din **excipienți** - afecțiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranță la fructoză.
- **Sarcină sau alăptare**
- Pacienții la care se suspicionează o ***fractură femurală atipică*** trebuie luată în considerare ***întreruperea tratamentului cu denosumab*** și obligatoriu va urma o ***evaluare multidisciplinară***, medic curant oncolog împreună cu, cel puțin, medici specialiști ortopedie și radioterapie.

IV. Durata tratamentului:

Indefinit, atâta timp cât raportul beneficiu / risc este favorabil.

Progresia bolii de baza (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrată și la pacienții care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.

V. 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.

VI. Monitorizare:

- **Imagistic:** prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)
- **Biologic:** cel puțin *hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalina, creatinina* – se recomanda a fi efectuate lunar, înainte de fiecare noua administrare a denosumab. Orice alta analiza va fi efectuată în funcție de aprecierea și la recomandarea medicului curant.
- **Evaluare stomatologică:** *inițial*, înainte de inițierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic – la recomandarea medicului curant (*la 3 – 6 sau 12 luni, în funcție de particularitățile pacientului respectiv și evoluția afecțiunii oncologice*)

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament *trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate.*

În evaluarea riscului pentru dezvoltarea **Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar** trebuie luați în considerare următorii *factori de risc*:

- prezenta cancerului,
- comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții),
- fumatul,
- tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
- radioterapie la nivelul capului și gâtului,
- igienă orală precară,
- boală periodontală,
- proteză mobilă ajustată incorect,
- afecțiuni dentare preexistente,
- proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

Posibilitatea apariției **osteonecrozei canalului auditiv extern** trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

VII. Prescriptori: Inițierea tratamentului și continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.”

13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM

Definiția afecțiunii

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor variante patogene în gena 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 producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

I. Indicație terapeutică

Risdiplam este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q (atrofie musculară spinală /AMS) la pacienți cu un diagnostic clinic , confirmat genetic , de AMS tip 1, tip 2, tip 3, sau doar genetic (presimptomatici) cu una până la patru copii ale genei SMN2.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în managementul pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu risdiplam.

Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

II.A. Criterii de includere în tratament

Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3 și presimptomatici cu diagnostic genetic confirmat:

a. Obiectivele tratamentului

Creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menținerea funcției motorii, dobândirea achizițiilor motorii și ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente).

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu risdiplam pacienții simptomatici cu AMS tip 1,2, 3 sau cei presimptomatici care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

- confirmarea genetică a bolii prin prezența unei ~~mutații~~ variante patogene (deleții) homozigote sau heterozigote compuse în gena 5q SMN1,
- existența unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2,
- existența acordului informat al pacientului/ reprezentanților lui legali

SAU UNUL DINTRE :

- pacienți simptomatici/presimptomatici care au fost deja inițiați pe tratamentul cu risdiplam în alte centre și doresc să îl continue (de exemplu în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultimă instanță),
- pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS,
 - de exemplu Nusinersen pe care medicul curant a decis să-l întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de inițiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.
 - Pacienții care au beneficiat de terapie genică (onasemnogene abeparvovec) și care după cel puțin 2 ani de la tratament la 2 evaluări succesive ulterioare la interval de 6 luni au regres motor tradus prin scăderea punctajului pe scalele motorii HFMSE de minimum 5 puncte, sau RULM minimum 4 puncte, sau la testul de mers 6 minute scădere cu 50 m sau mai mult, în absența unei afecțiuni acute, intervenții chirurgicale, sau creșterii excesive în greutate care să explice această scădere.

II.B. Criterii de excludere

Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situații:

- pacienți cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți care în momentul inițierii necesită ventilație asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost inițiați în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultimă instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- pacienți care au primit terapie genică în Programul național de mai puțin de 2 ani și 6 luni și nu au semne de regres motor la 2 evaluări succesive în ultimele 6 luni sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost întrerupt din motive medicale de cel puțin 4 luni.

III. Tratament

Risdiplam este un modulator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de variantele patogene în gena SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.

Deficitul de proteină SMN funcțională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori și slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

Doze și algoritm de administrare

Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcție de vârstă și greutatea corporală.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Schema de administrare : doza zilnica recomandata în funcție de vârstă și greutatea corporală

Vârsta* și 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

* vârsta corectată pentru nou născuții prematuri

** nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou născuții cu vârsta mai mică de 16 zile

Mod de administrare :

Administrare orală.

Înainte de eliberarea din circuitul medical, **risdiplam trebuie reconstituit** de către un farmacist. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijește despre modul în care se pregătește doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam solutie se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, risdiplam trebuie administrat după alăptare.

Risdiplam nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.

Risdiplam trebuie administrat imediat după ce a fost extras în seringă pentru administrare orală.

Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă și pregătită o nouă doză.

Dacă soluția de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă și săpun.

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghițit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiți și are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă *in situ*, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv. După administrarea risdiplam, pe tub se va administra apă pentru spalare.

Ajustarea dozei administrate : pentru calcularea volumului de dozare se vor utiliza gradațiile seringii (0,01ml pentru seringă de 1 ml sau 0,1 ml pentru seringă de 6 ml și 0,2 ml pentru seringă de 12 ml). Volumul se va rotunji până la cea mai apropiată gradație marcată pe seringă orală selectată.

B). Risdiplam 5 mg, comprimate filmate

Aceasta este o formă farmaceutică alternativă de administrare pentru pacienții cu vârsta ≥ 2 ani și greutate corporală ≥ 20 kg. Comprimatul sau amestecul cu comprimate nu trebuie administrat printr-o sondă nazogastrică sau gastrostomă. Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică adecvată în funcție de doza necesară și de necesitățile pacientului, inclusiv capacitatea pacientului de a înghiți. Pentru pacienții cu dificultăți la înghițirea unui comprimat întreg, comprimatul poate fi dispersat sau se poate prescrie pulbere pentru soluție orală.

Risdiplam comprimate filmate de 5 mg se recomandă pentru administrare zilnică o dată pe zi la pacienții cu vârsta ≥ 2 ani și greutate corporală ≥ 20 kg.

Risdiplam comprimate se administrează pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente, la aproximativ aceeași oră zilnic.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi sau dispersate într-o cantitate mică de apă la temperatura camerei.

Nu mestecați, tăiați sau zdrobiți comprimatele.

Dacă comprimatul este dispersat în apă, luați-l imediat. Risdiplam comprimate nu trebuie dispersat în alt lichid decât apă. Aruncați amestecul preparat dacă nu este utilizat în decurs de 10 minute de la adăugarea apei. Nu expuneți amestecul preparat la lumina soarelui.

Dacă amestecul preparat de Risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă și săpun.

Nu administrați amestecul preparat printr-o sondă nazogastrică sau o gastrostomă. Dacă este necesară administrarea printr-o sondă nazogastrică sau o gastrostomă, trebuie utilizat Risdiplam pulbere pentru soluție orală.

Trecerea de pe soluție pe comprimate în cazul pacienților eligibili se poate face direct de la o zi la alta fără o perioadă de pauză: volumul dozei de sirop de 6,6 ml corespunde unui comprimat de 5 mg care trebuie administrat la aceeași oră în ziua următoare, înlocuind siropul.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor :

În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă și se va administra următoarea doză, la ora programată obișnuită din ziua următoare.

Dacă o doză nu este înghițită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă. Doza următoare trebuie administrată la ora programată obișnuită.

Vârstnici

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienți. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost investigați și pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.

Sugari

Utilizarea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni a fost susținută de datele de farmacocinetică și siguranță provenite de la copii cu vârsta de cel puțin 16 zile.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou-născuții cu vârstă mai mică de 16 zile

Notă: Pacienții tratați cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declarației de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (lista excipienților se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**Potențială toxicitate embrio-fetală**

În studiile efectuate la animale a fost observată apariția toxicității embrio-fetale. Pacienții cu potențial reproductiv trebuie informați cu privire la riscuri și trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex feminin, și 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de inițierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezența sarcinii la pacientele cu potențial fertil.

Efecte potențiale asupra fertilității masculine

Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniția tratamentul, trebuie purtată o discuție despre strategiile de preservare a fertilității cu pacienții de sex masculin având potențial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilității masculine nu au fost investigate la om.

Toxicitate retiniană

Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.

Utilizarea cu terapie genică pentru AMS

Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică *SMNI*, nu a fost încă stabilit.

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranță al Evrysdi în tratamentul pacienților cu AMS, tratați anterior, cu alte terapii modificatoare de boala cărora li s-a administrat Evrysdi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei tratați anterior cu nusinersen [n=76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n=14]) este în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții tratați doar cu Evrysdi.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

VI.I. Monitorizarea pacientului

A. Pacienți cu AMS Tip 1/ sau care nu au achiziționat încă controlul poziției în șezut fără sprijin cu vârsta < 3 ani

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluările motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fișei Inițiale și Fișei de follow-up.

1. Date generale:

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare “cough-assist.”: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă .

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinină, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

B. Pacienți cu AMS tip 2 sau 3 sau pacienți cu AMS care au achiziționat poziția în șezut independent sau mersul (vârsta >2 ani)

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluări motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)

- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) – dacă au achiziționat mersul independent sustinut.
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

1. Date generale:

- data apariției simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO) – pacienții pediatrici.
- scolioză: DA/NU.
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

VI.II. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului**A. Pacienți care nu au achiziționat poziția sezând fara sprijin:****a. Evaluarea funcției musculare**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei.

Pacienții pediatrici (< 18 ani):

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației
- Mondiale a Sănătății (OMS) (ex. susține capul da/nu, stă în poziție sezând da/nu; se deplasează da/nu).
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

- După vârsta de ≥ 2 -3 ani numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE) și numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

Pacienții adulți:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

B. Pacienți care au achiziționat poziția șezând fără sprijin sau pacienții ambulanți**a. Evaluarea funcției musculare:**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei.
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii:

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.
- spirometria (≥ 5 ani)/ PCF: FVC și FEV1.

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**VII.A. Generale:**

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.

Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, întârzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.

Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

VII.B. Specifice

Pacienți cu AMS Tip 1

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare :

- 1) scădere semnificativă la 2 evaluări succesive la 6 luni a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea. Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte. Această scădere trebuie să fie în absența unei afecțiuni acute severe sau a unei intervenții chirurgicale.
- 2) sau agravare respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).
 - Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

Pacienți cu AMS Tip 2 sau Tip 3

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament menținută la 2 evaluări succesive la interval de 6 luni, în absența unei alte afecțiuni acute sau intervenții chirurgicale :

- 1) Se constată o scădere de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).
 - La pacienții care pot merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scădere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de >50 metri.
 - La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scădere cu >2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM).
Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.
- 2) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilație, > 21 de zile consecutive continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experiență în utilizarea lor.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie din unitățile sanitare prin care se derulează programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24- atrofia musculară spinală, atât în cazul pacienților pediatrici cât și în cazul pacienților adulți, pentru oricare dintre cele două forme farmaceutice.

Inițierea tratamentului – în cazul pacienților minori - se va realiza în unitățile sanitare prin care se derulează P6.24 și care au secție/compartiment de neurologie pediatrică, pentru ca pacienții /

părinții (în cazul sugărilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați / susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

În cazul pacienților pediatrici care beneficiază de tratamentul cu Risdiplam soluție orală cu vârsta ≥ 2 ani și greutate corporală ≥ 20 kg, schimbarea formei farmaceutice cu Evrysdi 5 mg comprimate filmate sau viceversa, va fi efectuată de către orice medic din specialitățile neurologie pediatrică sau pediatrie care își desfășoară activitatea în cadrul furnizorilor de servicii medicale aflați în relație contractuală cu CNAS, fără a fi necesară o perioadă de *intrerupere*.

În cazul pacienților adulți care beneficiază de tratamentul cu Risdiplam soluție orală, schimbarea formei farmaceutice cu Evrysdi 5 mg comprimate filmate sau viceversa, va fi efectuată de către orice medic din specialitatea neurologie care își desfășoară activitatea în cadrul furnizorilor de servicii medicale aflați în relație contractuală cu CNAS, fără a fi necesară o perioadă de *intrerupere*.

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. Pentru forma farmaceutică de comprimate Risdiplam, prescripția medicală electronică se eliberează pentru 28 zile (28 este numărul comprimatelor dintr-o cutie)
3. Eliberarea medicamentului se face pentru toți pacienții prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitățile neurologie pediatrică sau pediatrie pentru pacienții <18 ani și respectiv de către medicii din specialitatea neurologie pentru pacienții adulți.
4. Medicul curant are obligația să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.
5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.”

14. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 376 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 377 cod (B06AC06): DCI BEROTRALSTATUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 377 cod (B06AC06): DCI BEROTRALSTATUM

I. Indicații terapeutice

Berotralstat este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

1. Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiență de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin-protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutații genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, mioferlinei sau a heparansulfat3-Osulfotransferazei. În multe cazuri de AEE cu valori normale ale C1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere colicativă severă, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

2. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2. În cazuri speciale diagnosticul se stabilește prin testare genetică, cu identificarea mutației la nivelul genei SERPING1.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (mutații la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

3. **Tratament**

Tratamentul AEE presupune tratamentul de urgență, al atacurilor precum și tratamentul profilactic de scurtă și de lungă durată.

Berotrastat este un inhibitor de kalikreină plasmatică care este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de AEE (tratament curativ, profilactic de lungă durată) la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Berotrastat pot fi incluși:

- pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea ≥ 40 kg,
- cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și
- înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomadarea tratamentului cu Berotrastat se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, povara bolii pe calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația actual folosită (de urgență și/sau medicația profilactică).

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză de Angioedem Ereditar, și va fi reînnoită anual.

La inițierea tratamentului cu Berotrastat pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență și cu tratamentele folosite pentru acestea. La nevoie pot fi solicitate teste de diagnostic/investigații suplimentare.

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 anual sau ori de câte ori este nevoie. Un control inadecvat al bolii va determina căutarea soluțiilor de optimizare a tratamentului, inclusiv schimbarea medicației profilactice de lungă durată pentru îmbunătățirea eficacității.

Se recomanda consult de specialitate, după caz, pentru:

- pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh)
- pacienții cu boală renală în stadiu terminal
- pacienții cu factori de risc independenți pentru prelungirea intervalului QT: tulburări ale echilibrului electrolitic, prelungirea intervalului QT preexistentă (ereditară sau dobândită) cunoscută, sau administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT
- sarcină/alăptare

III. Schema terapeutică. Mod de administrare

Berotrastat se prezintă sub formă de capsule. Fiecare capsulă conține Berotrastat 150 mg sub formă de clorhidrat.

Doza recomandată este de 1 capsulă (150mg) pe zi – pentru pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutate de ≥ 40 kg.

Berotrastat trebuie administrat cu alimente pentru a minimiza reacțiile adverse gastrointestinale.

În cazul în care o doză a fost omisă, acesta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără însă a depăși 1 doză/zi.

Grupe speciale de pacienți:

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă de peste 65 de ani (Berotrlstat nu a fost studiat la pacienți cu vârsta de peste 75 de ani , însă nu este de așteptat ca vârsta să afecteze expunerea la Berotralstat.)
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată
- Se va evita administrarea de Berotralstat la pacienții cu boală renală în stadiul terminal (nu sunt disponibile date clinice). Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea atentă (risc de interval QT prelungit)
- Se va evita administrarea de Berotralstat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh)
- Se va evita administrarea de Berotralstat la pacienții cu factori de risc independenți pentru prelungirea intervalului QT: tulburări ale echilibrului electrolitic, prelungirea intervalului QT preexistentă (ereditară sau dobândită) cunoscută, sau administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT. Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea atentă
- Berotralstat este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive orale! (Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Berotralstat și cel puțin 1 lună după ultima doză)
- Berotralstat nu este recomandat în timpul sarcinii
- Deoarece Berotralstat este excretat în laptele matern și nu se poate exclude riscul pentru sugari se recomandă întreruperea tratamentului cu Berotralstat sau cea a alăptării luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie

Berotralstat NU este indicat pentru tratamentul atacurilor de angioedem ereditar!

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea de Berotralstat la pacienții cu angioedem ereditar cu valori normale de C1-inhibitor esterază.

IV. Monitorizarea tratamentului

Pe tot parcursul tratamentului curativ/profilactic 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.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:

Berotralstatul este un substrat pentru P-gp și BCRP. Berotralstat la doza de 150 mg administrat 1x/zi este inhibitor moderat al CYP2D6 și al CYP3A4 și inhibitor slab al CYP2C9. Berotralstat nu este inhibitor al CYP2C19.

Inhibitori ai P-gp(glicoproteina P) și ai BCRP(proteina de rezistență la cancerul de sân): ex Ciclosporina

Expunerea la Berotralstat poate crește la administrarea concomitentă de inhibitori ai P-gp și BCRP, dar nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă monitorizarea strictă pentru depistarea de reacții adverse la administrare concomitentă cu inhibitori de P-gp și BCRP.

Inductori ai P-gp și ai BCRP:(ex. Rifampicină, sunătoare) pot scădea concentrațiile plasmatice și consecutiv eficacitatea Berotralstatului. Nu se recomandă administrarea inductorilor P-gp împreună cu Berotralstat.

Efectele Berotralstatului pe alte medicamente:

Substraturi ale CYP3A4: Midazolam, Amlodipină

- Administrarea concomitentă poate mări concentrațiile altor medicamente care sunt metabolizate predominant CYP3A4 (în special cele cu indice terapeutic îngust - Ciclosporină, Fentanyl). Pot fi necesare ajustări ale acestor medicamente

Substraturi ale CYP2D6: Dextrometorfan, Desipramin

- Administrarea concomitentă poate mări expunerea la alte medicamente care sunt substraturi pentru CYP2D6 (în special cele cu indice terapeutic îngust – Tioridazină, Pimozidă). Pot fi necesare ajustări ale acestor medicamente

Substraturi ale CYP2C9 – Tolbutamidă

Berotralstatul este un inhibitor slab al CYP2C9. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de medicamente care sunt metabolizate predominant de CYP2C9

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de desogestrel.

Condiții de păstrare:

Berotralstat nu necesită condiții speciale de păstrare.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Berotralstat:

- copii și adolescenți cu vârsta de sub 12 ani și cei cu $G < 40$ kg
- pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive orale/meode de contracepție eficace
- femeile însărcinate
- femeile în perioada de alăptare

! În caz de intenție de sarcină se va anunța medicul curant (cu cel puțin 1 luna înainte) în vederea deciziei continuării/întreruperii tratamentului.

VI. Prescrierea și monitorizarea tratamentului

Berotralstat poate fi prescris de medicul în specialitățile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Inițial se va prescrie doza de Berotralstat necesară pentru 1 lună de tratament cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.”

15. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 377 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 378 cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 378 cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu TPI primară cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală.

Avatrombopag trebuie administrat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente, inclusiv atunci când se administrează doza mai puțin frecvent decât o dată pe zi.

2. Doze:

Se va utiliza cea mai mică doză de avatrombopag necesară pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ după cum este necesar pentru a reduce riscul de sângerare. A nu se utiliza avatrombopag pentru normalizarea numărului de trombocite.

Schema inițială de administrare a dozelor

Doza inițială recomandată de avatrombopag este de 20 mg (1 comprimat) o dată pe zi, cu alimente.

Ajustarea dozelor:

Ajustările dozelor (vezi Tabelul 2 și Tabelul 3) se bazează pe răspunsul din punct de vedere al numărului de trombocite. A nu se depăși o doză zilnică de 40 mg (2 comprimate).

Tabelul 2: Ajustările dozelor de avatrombopag la pacienții cu TPI

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Ajustarea dozelor sau măsuri
< 50 după cel puțin 2 săptămâni de tratament cu avatrombopag	Se crește cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3.

	Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 150 și ≤ 250	- Se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 250	- Se oprește administrarea avatrombopag. - Se crește monitorizarea trombocitelor la o frecvență de două ori pe săptămână. - Atunci când numărul de trombocite este mai mic de $100 \times 10^9/l$, se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3 și se reinițiază tratamentul.
< 50 după 4 săptămâni de administrare de avatrombopag 40 mg o dată pe zi	Se oprește administrarea avatrombopag.
> 250 după 2 săptămâni de administrare de avatrombopag 20 mg o dată pe săptămână	Se oprește administrarea avatrombopag.

Tabelul 3: Nivelurile dozelor de avatrombopag pentru titrare la pacienții cu TPI

Doză [‡]	Nivel al dozei
40 mg o dată pe zi	6
40 mg de trei ori pe săptămână ȘI 20 mg în cele patru zile rămase ale fiecărei săptămâni	5
20 mg o dată pe zi*	4
20 mg de trei ori pe săptămână	3
20 mg de două ori pe săptămână SAU 40 mg o dată pe săptămână	2
20 mg o dată pe săptămână	1

* Schema inițială de administrare a dozelor la toți pacienții *cu excepția* celor care iau *inductori duali moderați sau puternici* sau *inhibitori duali moderați sau puternici* ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv.

[‡] Pacienții carora li se administrează avatrombopag mai puțin frecvent decât o dată pe zi trebuie să ia medicamentul în mod consecvent de la o săptămână la alta.

Nivelul 3 al dozei: trei zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni, miercuri și vineri

Nivelul 2 al dozei: două zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni și vineri

Nivelul 1 al dozei: în aceeași zi în fiecare săptămână, de exemplu luni

În cazul unei doze omise, pacienților trebuie să li se administreze doza de avatrombopag omisă imediat ce își amintesc. Pacienții nu trebuie să ia două doze odată pentru a compensa doza omisă și trebuie să ia doza următoare conform schemei curente de administrare.

Asociere

Avatrombopag poate fi asociat cu alte medicamente pentru TPI. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la asocierea avatrombopag cu alte medicamente pentru tratamentul TPI primare pentru a evita valori ale numărului de trombocite situate în afara intervalului recomandat și a stabili dacă doza oricăruia dintre medicamente trebuie redusă.

3. Monitorizarea tratamentului:

După inițierea tratamentului, numărul de trombocite se evaluează cel puțin o dată pe săptămână până la atingerea unui număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și $\leq 150 \times 10^9/l$. Trebuie efectuată monitorizarea numărului de trombocite de două ori pe săptămână în primele săptămâni ale tratamentului la pacienții cărora li se administrează avatrombopag numai o dată sau de două ori pe

săptămână. Trebuie efectuată, de asemenea, monitorizarea de două ori pe săptămână după ajustările dozelor în timpul tratamentului.

Din cauza riscului potențial de apariție a unor valori ale numărului de trombocite peste $400 \times 10^9/l$ în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al oricăror semne sau simptome de trombocitoză. După atingerea unui număr stabil de trombocite, trebuie determinat numărul de trombocite cel puțin lunar. După oprirea administrării avatrombopag, numărul de trombocite trebuie obținut săptămânal timp de cel puțin 4 săptămâni.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag

- dacă numărul de trombocite nu crește la $\geq 50 \times 10^9/l$ după 4 săptămâni de administrare a dozelor la doza maximă de 40 mg o dată pe zi.
- dacă numărul de trombocite este mai mare de $250 \times 10^9/l$ după 2 săptămâni de administrare a dozelor la doza de 20 mg o dată pe săptămână.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

- Avatrombopag nu trebuie administrat la pacienți cu trombocitopenie imună cronică în încercarea de normalizare a numărului de trombocite.
- Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării avatrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat.
- trebuie manifestată precauție la pacienții cu polimorfisme ale CYP2C9 cu pierdere a funcției, întrucât acestea pot determina creșterea expunerii la avatrombopag.
- Există informații limitate privind utilizarea avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.”

16. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 378 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 379 cod (C10AX16): DCI INCLISIRAN cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 379 cod (C10AX16): DCI INCLISIRAN

I. Indicații (face obiectul unui contract cost-volum)

Inclisiran este indicat, asociat la regimul alimentar, la:

- Pacienții peste 18 ani cu hipercolesterolemie familială, cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt, fără boala aterosclerotică dovedită, aflați pe doza maximă tolerată de statină și ezetimib, care nu ating valorile țintă ale LDL- colesterolului;
- Pacienții tineri și adulți cu diabet zaharat cu dislipidemie, cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt, fără boală cardiovasculară dovedită, aflați pe doza maximă tolerată de statină și ezetimib, care nu ating valorile țintă ale LDL- colesterolului.

DOAR în situațiile clinice în care nu există alternativă de terapie hipolipemiantă care să aibă beneficii demonstrate asupra obiectivelor clinice majore de morbi-mortalitate.

II. Criterii de includere:

- Pacienții peste 18 ani cu hipercolesterolemie familială, cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt, fără boala aterosclerotică dovedită, aflați pe doza maximă tolerată de statină și ezetimib, care nu ating valorile țintă ale LDL- colesterolului;
- Pacienții tineri și adulți cu diabet zaharat cu dislipidemie mixtă, cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt, fără boala cardiovasculară dovedită, aflați pe doza maximă tolerată de statină și ezetimib, care nu ating valorile țintă ale LDL- colesterolului.
- În monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată.

Diagnosticul de hipercolesterolemie familială se va pune pe baza “Dutch Criteria for Familial Hypercholesterolemia”: (scor ≥ 9).

<https://www.mdcalc.com/calc/3818/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>

Diagnosticul de hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

III. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 284 mg de inclisiran administrată sub formă de injecție subcutanată: inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Doze omise: dacă o doză programată este omisă cu mai puțin de 3 luni, inclisiran trebuie să fie administrat imediat și dozele următoare trebuie să fie administrate în continuare conform schemei inițiale a pacientului.

Dacă o doză programată este omisă cu mai mult de 3 luni, trebuie începută din nou schema de dozare: inclisiran trebuie administrat inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc cardiovascular	Ținta de LDL-colesterol
RCV extrem	< 40 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV foarte crescut	< 55 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV crescut	< 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV moderat	< 100 mg/dl
RCV scăzut	< 116 mg/dl

IV. Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Inclisiran este disponibil pentru administrare sub formă de injecție subcutanată în abdomen; alte locuri de administrare a injecției includ partea superioară a brațului sau coapsei. Injecțiile nu trebuie administrate în zone cu boală dermatologică activă sau leziuni, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate tranzitorii, inflamații sau infecții ale pielii. Fiecare doză de 284 mg este administrată folosind o singură seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută este exclusiv de unică folosință.

V. Grupe speciale de pacienți

1. *Vârstnici* (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

2. *Insuficiență hepatică.*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh). Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

3. *Insuficiență renală.*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Experiența privind inclisiran la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

4. *Hemodializă.*

Efectul hemodializei asupra farmacocineticii inclisiran nu a fost studiat. Având în vedere că inclisiran este eliminat pe cale renală, nu trebuie efectuată hemodializa timp de minimum 72 ore de la administrarea dozei de inclisiran.

5. *Fertilitatea, sarcina și alăptarea.*

Nu sunt disponibile date privind efectul inclisiran asupra fertilității umane. Datele provenite din utilizarea inclisiran la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Este de preferat să se evite utilizarea inclisiran în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă inclisiran se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu inclisiran, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

6. *Copii și adolescenți.*

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

VI. Precauții de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu inclisiran și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Inclisiran trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Inclisiran trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VII. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

VIII. Prescriptori

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog, cardiolog, sau internist, cu posibilitatea continuării tratamentului și de către medicul de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

17. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 379 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 380 cod (D11AH05-BPOC): DCI DUPILUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 380 cod (D11AH05-BPOC): DCI DUPILUMABUM

I. Indicația terapeutică: Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (face obiectul unui contract cost-volum)

Dupilumab este indicat la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asocieră cu un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asocieră cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- a) Pacienți diagnosticați cu boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) conform recomandărilor GOLD, cu vârsta de peste 18 ani
- b) Pacienți aflați sub tratament cu
 - o triplă asocieră: un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA)
 - sau cu o dublă asocieră de un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat
- c) Boală necontrolată prin prezența în ultimul an a minim 2 exacerbări moderate (definite prin tratament cu corticosteroid sistemic sau antibiotic) sau a minim 1 exacerbare severă (definită prin necesitatea de spitalizare)
- d) Număr crescut de eozinofile în sângele periferic (una din):
 - ≥ 300 celule/ μ L la includere
 - ≥ 150 celule/ μ L la includere și tratamentul a minim 2 exacerbări moderate sau a unei exacerbări severe cu corticosteroizi sistemici în ultimul an anterior inițierii tratamentului cu Dupilumab

2. Criterii de excludere

- a) Vârsta sub 18 ani
- b) Prezența contraindicației: Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienți

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată de dupilumab este de 300 mg, administrată la interval de două săptămâni. Doza este fixă și nu se ajustează pe parcursul tratamentului.

2. Durata terapiei

Durata recomandată a tratamentului este de minimum 52 de săptămâni. Ea ar putea fi scurtată în cazul efectelor adverse care impun oprirea tratamentului cât și în cazul ineficienței evidente a medicamentului. Ulterior medicul curant va lua decizia de a continua tratamentul pe termen lung

în cazul unui răspuns favorabil, respectiv reducerea numărului de exacerbări. Medicul curant va lua în considerare întreruperea administrării la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 52 de săptămâni de tratament cu Dupilumab.

3. *Mod de administrare*

Administrare este subcutanată, putând fi folosite atât stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab cât și seringă preumplută de dupilumab.

Stiloul injector poate fi folosit pentru auto-administrare de către pacient sau de o persoană care îngrijește pacientul din momentul în care medicul curant consideră că acest lucru este adecvat. Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării, potrivit punctului Instrucțiuni de utilizare de la sfârșitul prospectului.

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană decât pacientul, poate fi utilizată și regiunea superioară a brațului.

Fiecare seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

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.

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 se reia schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, se va administra direct următoarea doză conform programului inițial.

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 rare de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.

Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (inclusiv eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral, keratită ulcerativă și eozinofilie.

Medicul curant trebuie să raporteze orice reacție adversă suspectată a fi produsă de terapia cu dupilumab prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>), conform reglementărilor în vigoare

6. *Atenționări și precauții speciale de utilizare*

- Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab

și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

- 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.
- Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă și opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog.
- Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directă supraveghere a medicului curant.
- Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care boala pulmonară obstructivă cronică nu este controlată sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.
- Intercurente respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab și trebuie tratate conform practicii curente vizând exacerbarile.

IV. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Pacientul este monitorizat la fiecare 3 luni în primul an de administrare a dupilumab prin vizite la medicul pneumolog cu evaluare clinică (scala MMRC pentru dispnee și chestionarul CAT), spirometrie post-bronhodilatator (VEMS post-bronhodilatator) și numărul de exacerbari moderate și severe de la inițierea tratamentului cu dupilumab.

În cazul în care medicul curant decide continuarea tratamentului cu dupilumab după primul an de tratament, evaluarea va fi minimum anuală cu evaluare clinică (scala MMRC pentru dispnee, chestionarul CAT), spirometrie post-bronhodilatator (VEMS post-bronhodilatator) și numărul de exacerbari moderate și severe din ultimul an.

Decizia de continuare a tratamentului se va lua de către medicul curant anual.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;
2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul (una din următoarele):
 - intoleranței la tratament,
 - lipsei de aderență la tratament și la planul scris de acțiune privind controlul bolii
 - lipsa răspunsului la tratament (două sau mai multe exacerbari pe an, fără ameliorare clinică la aprecierea medicului curant) începând de la vizita de 3 luni (prima vizită de evaluare).

Dacă se consideră un răspuns parțial la vizitele din cursul primului an, se va continua administrarea până la 1 an când medicul curant va decide asupra continuării sau nu a tratamentului. Evaluarea pentru continuarea tratamentului după primul an de tratament se va face anual, luând în considerare în primul rând numărul de exacerbări din anul precedent, dar și frecvența și intensitatea simptomelor și funcția pulmonară.

VI. Medici prescriptori

Medicii care pot iniția terapia cu dupilumab sunt cei din specialitatea pneumologie. Continuarea prescripției poate fi făcută de către medicii din specialitatea pneumologie (inclusiv din ambulatoriul de specialitate) sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisă de medicul pneumolog, respectând dozele și durata prevăzute în scrisoarea medicală, până la următoarea re-evaluare a cărei dată va fi precizată în scrisoarea medicală.”

18. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 380 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 381 cod (D11AH05-PN): DCI DUPILUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 381 cod (D11AH05-PN): DCI DUPILUMABUM

1. Prurigo nodularis (PN), cunoscut și sub denumirea de **prurigo nodular** sau de **prurigo nodularis Hyde**, este o boală inflamatorie cronică a pielii care are adesea un impact psihosocial imens asupra calității vieții pacienților. Afecțiunea este caracterizată prin leziuni nodulare pruriginoase diseminate, localizate în special pe membre bilateral. Se apreciază prevalența ca fiind 0,072% la adulți. Deși cauza exactă și patogenia PN nu este pe deplin înțeleasă, s-a constatat că citokinele cu rol cheie în inflamația de tip II joacă un rol cheie în fiziopatologia PN și pruritului. PN este asociată cu alte afecțiuni, apreciindu-se din acest motiv că există mai multe fenotipuri. Astfel, în funcție de comorbiditățile prezente se discută despre asocieri dintre PN– Atopie, PN – Afecțiuni neuro-psihiatrice, PN – Alte afecțiuni pruriginoase și PN – Boala cardio-pulmonară.

2. Scoruri si Clasificare (Anexa 1)

a. WI-NRS (Scala Numerică pentru Cel Mai Intens Prurit)

WI-NRS este o măsură specifică, cu o singură întrebare pentru pacient referitor la modul de evaluare pentru cel mai intens prurit din ultimele 24 de ore. Acesta este standardul de aur și este utilizat pe scară largă pentru a evalua intensitatea subiectivă a pruritului la pacienții cu PN. Are valori cuprinse între 0-10 și se consideră formă severă de boală o valoare mai mare sau egală cu 4.

b. PN-IGA

PN-IGA este o metodă clinică standardizată pentru o evaluare obiectivă a gradului de severitate al bolii. Scala PN-IGA este o scală cu 5 puncte, de la 0 la 4, care clasifică severitatea pe baza numărului de noduli. Se consideră forma moderată sau severă o valoare mai mare sau egală cu 3.

c. PN-IGA Activity

PN-IGA Activity este o metodă clinică standardizată pentru o evaluare obiectivă a răspunsului la tratament. Scala PN-IGA Activity este o scală cu 5 puncte, de la 0 la 4, care clasifică severitatea pe baza semnelor de grataj manifestate prin excoriații sau cruste. Se consideră pacient responder pentru o valoare mai mică sau egală cu 2.

d. DLQI

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 10.

1. Diagnosticul pacientului cu PN

Diagnosticul pacientului suferind de PN se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial, antecedentelor heredocolaterale si personale si a examenului clinic cu obiectivare prin scorurile menționate anterior (vezi Anexa 1). Un obiectiv important îl reprezintă diagnosticarea eventualelor comorbidități care se pot asocia PN. Pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu PN forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Ag HBs, Ac anti-HVC, Test HIV, ATPO, TSH, FT4, IgE totale,

Electroforeza proteinelor serice, Examen sumar urină, Radiografie pulmonară, Biopsie cutanată cu examen histopatologic. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire acută este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative sau al pacienților la risc așa după cum reiese din protocol și rezumatul caracteristicilor produsului este obligatoriu consultul de specialitate. Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu PN în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

2. Tratamentul pacientului cu PN

Tratamentul pentru prurigo este în general nespecific și presupune pe lângă medicamente și un anumit mod de îngrijire a pielii.

Terapiile topice sunt reprezentate de corticosteroizi topici sau inhibitori de calcineurină topici (tacrolimus sau pimecrolimus). Acestea se adresează ca monoterapie pentru formele ușoare de boală sau în asociere cu terapii sistemice pentru formele moderat-severe de boală. Terapiile sistemice utilizate sunt corticosteroizi sistemici sau intralezionali, antihistaminice orale, fototerapie UVA sau nb-UVB și, în cazuri severe, medicamente imunosupresoare sau biologice. Terapiile imunosupresoare utilizate mai frecvent sunt ciclosporina, metotrexat, mai rar talidomidă inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și antidepresivele triciclice, . Mai sunt citate în literatură ciclofosfamida, azatioprina sau imunoglobulina intravenoasă.

3. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab (face obiectul unui contract cost-volum) – este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți (peste 18 ani)

Dupilumab (face obiectul unui contract cost-volum) este indicat pentru tratamentul prurigo nodular forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 24 săptămâni de tratament pentru prurigo nodular. Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau nu cu corticosteroizi topici.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

4. Criterii de includere/excludere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

a. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de prurigo nodular (forma moderat până la severă)
- și
- $DLQI \geq 10$
- și
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și prezintă o îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - corticoterapie sistemică
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - metotrexat 15mg/săpt
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedințe/săptămână)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- au o boală cu recădere rapidă

b. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

- **Contraindicații absolute** (se vor exclude):
 - Pacienți cu vârsta sub 18 ani cu diagnosticul de prurigo nodular
 - Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
 - Antecedente de hipersensibilitate la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
 - Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist);
 - Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.
- **Contraindicații relative:**
 - Sarcina și alăptare
 - Infecții parazitare (Helminți)
 - Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
 - Afecțiuni însoțite de eozinofilie
 - Infecție HIV sau SIDA
 - Afecțiuni maligne sau premaligne
 - PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină
 - Conjunctivită și cheratită
 - Hepatită virală cu virus B sau C
 - Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral)
 - Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici

5. Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate, iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice (a se vedea Anexa 2).

6. Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutică se definește prin:

- a) WI-NRS ≤ 3
- b) PN- IGA ≤ 2
sau
PN-IGA Activity ≤ 2
- c) DLQI ≤ 5 unități

Raportarea se face întotdeauna față de valorile inițiale.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice (- 6 și apoi din 6 în 6 luni) nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată imediat în cazul apariției unei reacții adverse severe cu obligația raportării acesteia către autorități. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală, vaccinare etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică. Dacă întreruperea tratamentului este de data mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluatorului:

- evaluare pre-tratament
- evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
- evaluarea siguranței terapeutice și prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
- monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 3).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	WI-NRS PN- IGA/ PN-IGA Activity DLQI
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Ag HBs, Ac anti HVC, Test HIV, ATPO, TSH, FT4, IgE totale, Electroforeza proteinelor serice
Urină	Examen sumar urină

Biopsie	Ex. Histopatologic
Radiologie	Radiografie pulmonară
Alte date de laborator semnificative	După caz

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

Severitatea bolii (reduse)	WI-NRS PN- IGA/ PN-IGA Activity DLQI
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Electroforeza proteinelor serice
Urina	Examen sumar urină
Alte date de laborator semnificative	După caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice

Severitatea bolii (ținta terapeutică)	WI-NRS PN- IGA/ PN-IGA Activity DLQI
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Electroforeza proteinelor serice
Urina	Examen sumar urină
Alte date de laborator semnificative	După caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

Severitatea bolii (se raportează față de valoarea inițială)	WI-NRS ≤ 3	la fiecare 6 luni
	PN- IGA ≤ 2 sau PN-IGA Activity ≤ 2	la fiecare 6 luni
	DLQI ≤ 5 unități	la fiecare 6 luni
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Electroforeza proteinelor serice	la fiecare 6 luni
	Ag HBs, Ac anti HVC, Test HIV, ATPO, TSH, FT4, IgE totale	la fiecare 12 luni
Urina	Examen sumar urină	la fiecare 6 luni
Radiologie	Radiografie pulmonară	la fiecare 12 luni
Alte date de laborator semnificative	După caz	la fiecare 6 luni

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie.

Anexa nr. 1**SCORUL WI-NRS****Valoare WI-NRS****Interpreta****0**

Fără mâncărime

1–3

Mâncărime ușoară (Ușor)

4–6

Mâncărime moderată (Moderat)

7–10

Mâncărime severă (Sever)

Scala PN-IGA**Scor****Descriere (Severitate)****Criterii (Număr de Noduli)****0****Curat**

Niciun nodul (0 leziuni)

1**Aproape curat**

Noduli rari, aplatizați sau maximum 5 noduli palpabili

2**Ușor**

Puțini noduli palpabili (6–19 noduli)

3**Moderată**

Mulți noduli palpabili (20–100 noduli)

4**Severă**

Noduli abundenți (peste 100 de noduli)

Scala PN-IGA Activity**Scor****Categorie
(Severitate)****Descriere (Procent de leziuni excoriate/acoperite de crustă)****0****Curat**

Nicio leziune pruriginoasă nu prezintă excoriații sau cruste (0%).

1**Aproape curat**

O proporție foarte mică de leziuni prezintă excoriații sau cruste (până la aproximativ 10% din totalul leziunilor).

2**Ușor**

O minoritate de leziuni prezintă excoriații sau cruste (aproximativ 11–25% din totalul leziunilor).

3**Moderată**

Multe leziuni prezintă excoriații sau cruste (aproximativ 26–75% din totalul leziunilor).

- 4 Severă** Majoritatea leziunilor prezintă excoriații sau cruste (aproximativ 76–100% din totalul leziunilor).

SCORUL DLQI pentru adulți

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

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

Anexa nr. 2

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

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

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Data: _/ _/ _

Semnătura și parafa medic:

Anexa nr. 3**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu PN forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			

Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PN (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de PN : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiei

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

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei decât dacă sunt de intensitate extremă.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. EVALUAREA CLINICA:

Date: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor WI-NRS			
Scor PN-IGA			
Scor PN-IGA Activity			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VI. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			

Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroforeza proteinelor serice			
Glicemie			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
ATPO			
FT4			
TSH			
IgE totale			
Ag HBs			
Ac anti-HVC			
Test HIV			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Alte date de laborator semnificative			

VII. TRATAMENTUL BIOLOGIC:**INIȚIERE** | ☐ **CONTINUARE** | ☐**Medicament (denumire comercială)..... (DCI)**

	Interval	Data	Doza	Mod de administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

VIII. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia PN (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 puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

IX. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | ☐ Necorespunzătoare | ☐

X. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate.

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.”

19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 381 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 382 cod (L04AA58): DCI EFGARTIGIMODUM ALFA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 382 cod (L04AA58): DCI EFGARTIGIMODUM ALFA

I. Indicația terapeutică

Efgartigimod Alfa este indicat ca terapie adăugată la terapia standard pentru pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG), cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR).

II. Criterii de includere:

- vârstă >18 ani
- diagnostic de miastenia gravis forma generalizată (gMG)
- clasificare MGFA II-IV
- anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- pacient aflat în tratament sau tratat anterior cu cel puțin o terapie standard (corticosteroizi sau imunosupresoare non-steroidiene) sau pacient care prezintă contraindicații, intoleranță ori reacții adverse care impun întreruperea terapiei standard.

III. Criterii de excludere:

- miastenia gravis forma oculara clasificare MGFA I
- lipsa anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmaferază în ultima lună
- lipsa unui tratament convențional anterior administrării terapiei cu EFG

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- a. Examen clinic neurologic complet
- b. Examen clinic (și paraclinic unde este necesar) prin scalele QMG, MMT, MG-QoL15r
- c. Aplicare a chestionarului MG-ADL (anterior fiecărei infuzii)
- d. Analize serologice: hemoleucogramă completă, glicemie, uree, creatinină, AST, ALT, CK, CKMB, CRP, sumar de urină înainte de infuzia 1 din fiecare ciclu de tratament

Doze:

Tratamentul cu Efgartigimod alfa trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

Forma de prezentare: concentrat pentru soluție perfuzabilă, 20 mg/ml

Doza recomandată este de **10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă care va fi administrată în cicluri de perfuzare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni**. Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Evaluarea clinică se recomandă la 4 săptămâni după încheierea fiecărui ciclu de tratament. **Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.**

În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior.

La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1 200 mg (3 flacoane) pe perfuzie

Doză omisă

Trebuie respectat un interval de cel puțin 3 zile între două administrări consecutive. Atunci când administrările nu pot fi efectuate la momentul programat, acestea trebuie efectuate cât mai curând posibil și cu cel puțin 3 zile înainte de următoarea administrare. Dacă mai sunt mai puțin de 3 zile până la următoarea administrare, doza omisă nu mai trebuie administrată și următoarea doză trebuie administrată la momentul programat.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai în perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Înainte de administrare, acesta trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Folosind formula din tabelul de mai jos, se calculează doza de Efgartigimod Alfa necesară, în funcție de greutatea corporală a pacientului, la doza recomandată de 10 mg/kg. Pentru pacienții care cântăresc peste 120 kg, folosiți o greutate corporală de 120 kg pentru a calcula doza. Doza totală maximă pe perfuzie este 1 200 mg. Fiecare flacon conține 400 mg de efgartigimod alfa la o concentrație de 20 mg/ml.

Pasul 1 – Calculați doza (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{greutate (kg)}$
Pasul 2 – Calculați volumul de concentrat (ml)	$\text{doza (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Pasul 3 – Calculați numărul de flacoane	$\text{volum de concentrat (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Pasul 4 – Calculați volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (ml)	$125 \text{ ml} - \text{volum de concentrat (ml)}$

Pentru reacțiile legate de perfuzie și hipersensibilitatea la acest preparat, tratamentul corespunzător trebuie să fie ușor accesibil, pregătit înainte de administrarea efgartigimod alfa.

Diluare:

- La o inspecție vizuală, conținutul flaconului trebuie să fie limpede spre ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile și/sau dacă lichidul din flacon este decolorat, flaconul nu trebuie utilizat. Nu scuturați flacoanele.
- În condiții aseptice în timpul preparării soluției diluate:
 - Extrageți ușor cantitatea necesară de Efgartigimod Alfa din numărul corespunzător de flacoane cu o seringă și un ac sterile. Eliminați orice cantitate neutilizată din flacoane.
 - Transferați doza calculată de medicament într-o pungă de perfuzie.
 - Diluați medicamentul extras prin adăugarea cantității calculate de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a ajunge la un volum total de 125 ml.
 - Răsturnați ușor punga de perfuzie care conține medicamentul diluat fără a o scutura pentru a asigura o amestecare metodică a medicamentului și a diluantului.

Administrare:

- Inspectați soluția vizual pentru particule înainte de administrare.
- Perfuzăți în total 125 ml de medicament diluat în decurs de 1 oră, folosind un filtru de 0,2 μm.
- Administrați întreaga cantitate de soluție, amorsând întreaga linie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție la sfârșit.
- Efgartigimod Alfa trebuie administrat imediat după diluare, iar perfuzia cu soluție diluată trebuie finalizată în decurs de 4 ore de diluare.

- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană.
- Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela. Înainte de administrare, lăsați medicamentul diluat să ajungă la temperatura camerei. Încheiați perfuzarea în decurs de 4 ore de la scoaterea acesteia din frigider. Medicamentul diluat nu trebuie încălzit în nicio altă manieră decât în aerul ambiental.
- În caz de reacții la perfuzie, perfuzia trebuie administrată la o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită
- În porturile laterale ale perfuziei nu trebuie injectate alte medicamente sau amestecate cu Efgartigimod Alfa.

Categorii speciale de pacienți

Vârșnici La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă

Insuficiență hepatică Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea efgartigimod alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții:

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de infecție în timpul tratamentului cu Efgartigimod Alfa. La pacienții cu o infecție activă, trebuie luat în considerare raportul beneficiu/risc de menținere sau de oprire a tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției. În cazul în care apar infecții grave, trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției.

Imunizări:

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare. Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa

Alte vaccinuri pot fi administrate în funcție de necesitate oricând în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa.

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii.

Atunci când efgartigimod alfa este **administrat după alți anticorpi monoclonali**, este important să se ia în considerare mecanismul de acțiune și durata efectului tratamentului anterior (perioada de wash-out).

Reacții legate de injecție și reacții de hipersensibilitate:

Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate și reacții anafilactice și trebuie sfătuiți ca în cazul în care acestea apar să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

V. Monitorizarea tratamentului:

Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 1 oră ulterior pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de perfuzie. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitatea reacției, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită și trebuie instituite măsuri adecvate de susținere. După remitere, trebuie reluată administrarea cu atenție, pe baza evaluării clinice.

La reducerea sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii. Reducerea dozelor de glucocorticoizi administrate concomitent cu efgartigimod alfa trebuie realizată gradual, într-un mod individualizat, în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Ritmul de scădere trebuie ajustat în funcție de: durata tratamentului anterior cu glucocorticoizi, doza zilnică recomandată, riscul de insuficiență suprarenală.

Efgartigimod alfa poate reduce concentrațiile compușilor care se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn), adică, imunoglobuline, anticorpi monoclonali sau derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc al subclasei IgG. Dacă este posibil, se recomandă să amânați inițierea tratamentului cu aceste produse la 2 săptămâni după ultima doză din orice ciclu de tratament cu Efgartigimod Alfa. Ca măsură de precauție, pacienții cărora li se administrează tratamentul cu aceste medicamente trebuie strict monitorizați pentru răspunsul de eficacitate așteptat cu aceste medicamente.

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatice ale efgartigimod alfa.

Tratamentul cu efgartigimod alfa la pacienții cu MGFA Clasa -V (adică criză miastenică), definită ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și efgartigimod alfa, și potențialele lor interacțiuni.

VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacient necompliant la evaluările periodice
- Decizia pacientului de renunțare la tratament
- Întreruperea din cauza reacțiilor adverse
- Pacienții nu prezintă răspuns pozitiv la tratament pentru cel puțin 3 cicluri de tratament consecutive

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

- reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în tratament

sau

- reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în tratament

Decizia de lipsă a eficacității se face doar după administrarea a cel puțin 3 cicluri de tratament, iar ciclul 2 și 3 de tratament trebuie început la un interval de 4 săptămâni după încheierea ciclului 1 de tratament, respectiv 2 de tratament, cu menținerea terapiei de fond.

Dacă pe parcursul celor trei cicluri de tratament nu există un răspuns pozitiv conform definițiilor de mai sus, se va întrerupe administrarea tratamentului.

Continuarea și întreruperea tratamentului cu efgartigimod alfa trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant.

VII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie, cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări neuromusculare.

După inițierea tratamentului în spital (ciclul 1), continuarea acestuia se poate face de către medicii din specialitatea neurologie din teritoriu în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire, (în ambulatoriu de specialitate sau secție/compartiment Neurologie, în funcție de starea pacientului).

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului.

La includerea în tratament cu Efgartigimod alfa se va completa Fișa de evaluare clinică inițială, la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test pozitiv Ac AChR).

DOSARUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (CI)
2. Consimțământul informat al pacientului
3. Scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de gMG și indicația de tratament
4. Buletin de testare a autoanticorpilor AChR, care să ateste indicația terapeutică a medicamentului
5. Evaluarea inițială – clinică și paraclinică
6. Tratament concomitent”

20. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 382 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 383 cod (L02BX04): DCI RELUGOLIXUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 383 cod (L02BX04): DCI RELUGOLIXUM

Definiția afecțiunii – Cancer de prostată

I. Indicația terapeutică:

Relugolixum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni.

II. Criterii de includere:

1. Vârstă peste 18 ani.
2. Diagnostic confirmat histologic sau citologic de adenocarcinom de prostată.
3. Pacientul este candidat pentru cel puțin 1 an de terapie de deprivare androgenică pentru managementul cancerului de prostată avansat sensibil la hormoni, cu una din cele trei prezentări clinice:
 - Recidivă biochimică (PSA) sau clinică în urma intervenției locale primare cu intenție curativă, cum sunt – intervenția chirurgicală, radioterapia, crioterapia sau HIFU (ultrasunete de înaltă frecvență) și pacientul nu este un candidat pentru tratamentul de salvare prin intervenție chirurgicală; sau
 - Boală metastatică sensibilă la androgeni nou diagnosticată; sau
 - Boală local avansată fără indicație de intervenție chirurgicală sau radioterapie cu intenție curativă.
4. PSA seric peste 2,0 ng/mililitru (mL) sau, după caz, peste 0,2 ng/ml după prostatectomie radicală sau radioterapie, crioterapie sau HIFU sau peste 2,0 ng/mL peste valoarea nadir post-intervențională.
5. Status de performanță ECOG 0 sau 1.

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți
2. Tratament anterior cu un analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei sau o altă formă de terapie de deprivare androgenică (estrogeni sau antiandrogeni) cu o durată totală > 18 luni. Dacă terapia de deprivare androgenică a fost administrată pentru o durată totală ≤ 18 luni, atunci terapia trebuie să fi fost finalizată de cel puțin 3 luni.
3. Tratamentul citotoxic sistemic anterior pentru cancerul de prostată (de exemplu, regim pe bază de taxani).
4. Pacienți cu infarct miocardic, boală cardiacă ischemică simptomatică instabilă, evenimente cerebrovasculare sau orice afecțiune cardiacă semnificativă în ultimele 6 luni*.
5. Hipertensiune arterială necontrolată.

* medicul curant va aprecia dacă prezența acestui criteriu poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu relugolixum).”

IV. Tratament (doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc)

Doza și mod de administrare

Tratamentul cu Relugolix trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 360 mg (trei comprimate) în prima zi, urmată de o doză de 120 mg (un comprimat) administrată o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. Deoarece relugolixul nu induce o creștere a concentrațiilor de testosteron, nu este necesar să se adauge un antiandrogen ca protecție împotriva unei creșteri bruște la inițierea terapiei. Relugolix poate fi luat împreună cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu lichid, după cum este necesar, și trebuie înghițite întregi.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp

Trebuie evitată administrarea concomitentă a relugolix cu inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) cu utilizare orală. În cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, relugolix trebuie administrat primul, iar dozele trebuie utilizate separat, la interval de cel puțin 6 ore. Tratamentul cu relugolix poate fi întrerupt timp de până la 2 săptămâni dacă este necesară o cură de tratament scurtă cu un inhibitor al P-gp.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai CYP3A și ai P-gp

Trebuie evitată administrarea concomitentă a relugolix cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A și ai P-gp. În cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, doza de relugolix trebuie majorată la 240 mg o dată pe zi. După întreruperea administrării substanței care este în același timp inductor puternic al CYP3A și al P-gp, trebuie reluată schema terapeutică cu doza recomandată de 120 mg de relugolix o dată pe zi.

Doze omise

Dacă se omite o doză, relugolix trebuie luat imediat ce pacientul își amintește. Dacă doza a fost omisă timp de mai mult de 12 ore, doza omisă nu trebuie luată, iar schema terapeutică regulată trebuie reluată în ziua următoare. Dacă tratamentul cu relugolix este întrerupt timp de mai mult de 7 zile, terapia trebuie reîncepută cu o doză de încărcare de 360 mg în prima zi, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

V. Monitorizare

Efectul Relugolix trebuie monitorizat prin parametrii clinici și valorile PSA.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

21. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 383 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 384 cod (L02BB06): DCI DAROLUTAMIDUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 384 cod (L02BB06): DCI DAROLUTAMIDUM

I. INDICAȚII (fac obiectul unui contract cost volum):

1. Tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) la barbatii adulti care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice.
2. Tratamentul barbatilor adulti cu cancer de prostata metastatic, sensibil la terapia hormonală (mHSPC), in asociere cu docetaxel si terapie de deprivare androgenica.

II. CRITERII DE INCLUDERE

Indicația 1:

- Adenocarcinom de prostată fără diferențiere neuroendocrină, confirmat histopatologic
- Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) – confirmată imagistic, cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă
- Pacienți cu adenocarcinom al prostatei rezistent la castrare și cu risc crescut de a dezvolta boala metastatică, conform definițiilor de mai jos:
 - 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
 - timp de dublare a antigenului specific al prostatei (PSA-DT) ≤ 10
- Funcție medulară, hematogenă, hepatică și renală adecvate
- ECOG 0-1
- Vârsta ≥ 18 ani

Indicația 2:

- Adenocarcinom al prostatei, fără diferențiere neuroendocrină, confirmat histopatologic
- Prezența metastazelor, confirmată scintigrafic, tomografie computerizată sau prin imagistică prin rezonanță magnetică nucleară – pacienții cu metastaze doar la nivelul ganglionilor limfatici regionali (N1, sub bifurcația aortică) NU sunt eligibili
- Pacienți eligibili pentru tratamentul de privare androgenică și docetaxel (conform aprecierii medicului curant)
- Pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic sensibil la terapia hormonală
- **Funcție medulară, hematogenă, hepatică și renală adecvate**
- ECOG 0-2
- Vârsta ≥ 18 ani

III. CRITERII DE EXCLUDERE

Indicația 1:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (de exemplu enzalutamida)
- Tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, galterterone, ketoconazol, aminoglutetimidă)
- Chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată
- Afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologică (de ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)
- Evenimente cardiovasculare importante în ultimile 6 luni – AVC, infarct miocardic, AP severă/instabilă
- ICC cls. III/IV
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Hipertensiune arterială necontrolată

Indicația 2:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (de exemplu enzalutamida)
- Pacienți cu implicarea numai a ganglionilor regionali (N1, sub bifurcația aortei)
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Pacienți care au primit terapie de privare androgenică pentru mai mult de 12 săptămâni înainte de inițierea tratamentului
- Pacienți care au primit inhibitori de receptori androgenici de generația a doua (de exemplu enzalutamidă, darolutamidă, apalutamidă), inhibitori de CYP17 (de exemplu abirateronă, ketoconazol), chimioterapie, imunoterapie pentru tratamentul cancerului de prostată înainte de inițierea tratamentului
- Pacienți care au făcut radioterapie cu mai puțin de două săptămâni înainte de inițierea tratamentului

** Medicul curant va aprecia dacă prezența acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste co-morbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu darolutamidă).*

IV. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Indicația 1 și 2:

Doza recomandată este de **1200 mg** (patru comprimate de 300 mg), sub forma a două doze pe zi a 600 mg fiecare, administrate pe cale orală.

Administrarea darolutamidei trebuie continuată până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu alimente.

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 reacție 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 (nu mai mică de 600 mg pe zi).

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

Indicația 2:

Pacienții cu mHSPC trebuie să înceapă tratamentul cu darolutamidă în asociere cu docetaxel.

Primul dintre cele 6 cicluri de docetaxel trebuie administrat în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu darolutamidă.

Trebuie urmate recomandările din informațiile la medicament referitor la docetaxel.

Tratamentul cu darolutamidă trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile, chiar dacă un ciclu de docetaxel este amânat, întrerupt sau oprit.

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Acest medicament nu este indicat la femei aflate la vârsta fertilă. Nu trebuie utilizat la femei care sunt gravide, ar putea fi gravide sau care alăptează. Dacă pacientul se angajează în activitate sexuală cu o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie utilizată o metodă contraceptivă foarte eficientă (< 1% rată de eșec pe an) în timpul tratamentului cu darolutamidă și timp de 4 săptămâni după finalizarea tratamentului, pentru prevenirea sarcinii.

VI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

La pacienții cu antecedente de factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfurilor, înainte de inițierea tratamentului cu darolutamidă.

Grupe speciale de pacienți*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG $15\text{--}29\text{ ml/min/1,73 m}^2$) care nu fac hemodializă, doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C), doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului:**

- Analize de laborator – la recomandarea medicului curant
- PSA
- evaluare cardiologică (EKG și ecocardiografie)
- evaluare imagistică (de exemplu: CT, RMN, scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni); medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Progresia bolii
- Decizia medicului sau a pacientului.
- Toxicitate semnificativă

IX. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

22. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 384 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 385 cod (L01EL03): DCI ZANUBRUTINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 385 cod (L01EL03): DCI ZANUBRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - LEUCEMIE LIMFOCITARĂ CRONICĂ (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) în monoterapie:

- la pacienții care nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie
- la pacienții care nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p, sau mutația TP53
- la pacienții care au leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă sau refractară

III. CRITERII DE EXCLUDERE

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

IV. TRATAMENT

Forma de prezentare:

Capsule, concentrație 80 mg

Doze și mod de administrare:

Monoterapie - Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinib este de 320 mg. Doza zilnică poate fi luată fie o dată pe zi (patru capsule de 80 mg), fie divizată în două doze de 160 mg de două ori pe zi (două capsule de 80 mg). Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu zanubrutinib se administrează oral și trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită capsulele întregi, împreună cu apă, și să nu deschidă, spargă sau mestece capsulele.

Ajustarea dozelor:

- Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani).
- Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/minut, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal (BRST) ($n=12$) sunt limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă (CrCl) sau dializați trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor reacții adverse.
- Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Doza recomandată de zanubrutinib pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este de 80 mg de două ori pe zi, pe cale orală.

Modificările recomandate ale dozei de zanubrutinib în cazul apariției unor reacții adverse de gradul 3 sau mai mare sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei în caz de reacții adverse

Reacție adversă	Manifestare a reacției adverse	Modificarea dozei (doza inițială: 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi)
Toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3	Prima	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi
Neutropenie febrilă de gradul 3		
Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie semnificativă	A doua	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 160 mg o dată pe zi sau 80 mg de două ori pe zi
Neutropenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive)	A treia	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 80 mg o dată pe zi
Trombocitopenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive)	A patra	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA

Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacție adversă, iar acești pacienți trebuie să ia BRUKINSA în continuare.

Particularități:

- Analizele de laborator pot indica limfocitoză, creșterea a numărului de globule albe din sânge (limfocite) în primele săptămâni de tratament. Acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- S-au raportat evenimente hemoragice de gradul 3 sau mai mare, inclusiv hemoragie intracraniană și gastrointestinală, hematurie și hemotorax. La pacienții cu neoplazii hematologice au avut loc evenimente hemoragice de orice grad, incluzând purpura și peteșiile.
- Zanubrutinib poate crește riscul de hemoragie la pacienții cărora li se administrează tratamente antiplachetare sau anticoagulante, motiv pentru care acești pacienți trebuie monitorizați pentru semne de sângerare. Modificarea dozei poate fi necesară pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau mai mare, conform recomandărilor.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie să se administreze concomitent cu zanubrutinib.
- Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile administrării unui anticoagulant sau antiplachetar concomitent cu zanubrutinib. Se va lua în considerare raportul beneficiu-risc al reținerii zanubrutinibului timp de 3 până la 7 zile înainte și după intervenția chirurgicală, în funcție de tipul de intervenție chirurgicală și de riscul de sângerare.
- Au fost raportate infecții letale și neletale (inclusiv infecții bacteriene, virale, fungice sau sepsis) și infecții oportuniste (de exemplu, infecții cu herpes viral, criptococice, cu aspergillus și pneumocystis jiroveci). Cea mai frecventă infecție de gradul 3 sau mai mare a fost pneumonia.

- Înainte de începerea tratamentului cu zanubrutinib, trebuie să se stabilească statusul VHB al pacienților. Pacienții trebuie monitorizați și tratați conform standardelor medicale pentru prevenirea reactivării hepatitei B.
- S-au raportat citopenii de gradul 3 sau 4, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie pe baza determinărilor de laborator la pacienții tratați cu zanubrutinib. Se recomandă monitorizarea numărului de globule sangvine lunar în timpul tratamentului
- La pacienții tratați cu zanubrutinib au apărut cazuri de un al doilea cancer primar, inclusiv carcinom non-cutanat. Cel mai frecvent tip de al doilea cancer primar a fost cancerul de piele (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase al pielii). Se recomandă utilizarea protecției solare.
- Apariția fibrilației atriale și flutter-ului atrial, în special la pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și vârstnici (≥ 65 de ani). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor de fibrilație atrială și flutter atrial și tratați corespunzător.
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție foarte eficace cât timp iau Zanubrutinib
- Zanubrutinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare) sau non-hematologică;
- Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz;
- Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu zanubrutinib în leucemia limfocitară cronică (LLC) se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu zanubrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două ajustarea dozei
- nu trebuie utilizat în timpul sarcinii

VIII. PRESCRIPTORI

Medici cu specialitatea hematologie (sau, după caz, oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

23. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 385 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 386 cod (L01EX22): DCI SELPERCATINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 386 cod (L01EX22): DCI SELPERCATINIBUM

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost volum):

A. CANCER PULMONAR

Indicație terapeutică: Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer, NSCLC) în stadiu avansat, cu fuziunea genei RET, care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu imunoterapie și/sau chimioterapie pe bază de săruri de platină.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

B. CANCER TIROIDIAN

Indicație terapeutică: Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET și care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 146 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

Testul de determinare a statusului RET: Prezența unei mutații (CTM) sau a unei fuziuni a genei RET trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu Selpercatinib.

1. Pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat/metastatic care:

- Prezintă fuziunea genei RET
- **Au primit anterior imunoterapie și/sau chimioterapie pe bază de săruri de platină**
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG PS 0-2

2. Pacienți cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat care:

- Prezintă mutații/fuziuni ale genei RET
- Au primit anterior terapie sistemică cu cabozantinib și/sau vandetanib
- Vârsta ≥ 12 ani
- ECOG PS 0-2

III. CRITERII DE EXCLUDERE- pentru ambele indicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienti.

IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE:

Doza recomandată de Selpercatinib în funcție de greutatea corporală este:

- mai puțin de 50 kg: 120 mg de două ori pe zi.
- 50 kg sau peste: 160 mg de două ori pe zi.

Selpercatinib este indicat pentru administrare orală.

V. Monitorizarea tratamentului:

Dacă pacientul are vărsături după administrarea dozei sau uită să ia o doză, trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie luată o doză suplimentară.

Doza curentă de Selpercatinib trebuie redusă cu 50% în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul CYP3A, doza de selpercatinib trebuie crescută (după un interval echivalent cu 3-5 timpi de înjumătățire plasmatică a inhibitorului) până la doza utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului.

Ajustarea dozelor

Gestionarea anumitor reacții adverse poate impune întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor. Modificările dozei de Selpercatinib sunt prezentate rezumativ în tabelul 1.

Tabelul 1. Reduceri ale dozelor recomandate de Selpercatinib în caz de apariție a reacțiilor adverse, în funcție de greutatea corporală

Modificarea dozei	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 50 kg	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală < 50 kg
Doza inițială	160 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
Prima reducere a dozei	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A doua reducere a dozei	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A treia reducere a dozei	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	Nu se aplică

Grupe speciale de pacienți:

1. Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

În general, nu au fost observate diferențe între pacienții cu vârstă ≥ 65 ani și pacienții mai tineri din punct de vedere al incidenței evenimentelor adverse apărute pe durata tratamentului sau al eficacității tratamentului cu Selpercatinib. Datele disponibile de la pacienți cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate.

2. Insuficiență de organ

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau de la pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Insuficiență hepatică

Este important ca pacienții cu insuficiență hepatică să fie atent monitorizați. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu forme ușoare (scor Child-Pugh clasa A) sau moderate (scor Child-Pugh clasa B) de insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh clasa C) trebuie tratați cu doza de 80 mg de Selpercatinib de două ori pe zi.

3. Copii și adolescenți

Retsevmo nu trebuie utilizat la copii cu vârstă sub 12 ani.

Răspunsul terapeutic

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienții care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea

balantei beneficii-riscuri, medicul poate continua tratamentul, atâta timp cat se consideră că pacientul are un beneficiu clinic.

VI. DURATA TRATAMENTULUI:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariția toxicității inacceptabile.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

24. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 386 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 387 cod (L01XC38): DCI ISATUXIMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 387 cod (L01XC38): DCI ISATUXIMABUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

MIELOM MULTIPLU

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.(includere necondiționată)

În scopul identificării și raportării pacienților pe aceasta indicație, se codifica la prescriere prin codul 160 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța/substanțele activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea
- Vârsta sub 18 ani

III. TRATAMENT

Isatuximabum trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, într-un mediu clinic în care sunt disponibile echipamente de resuscitare.

Premedicație

Înainte de administrarea isatuximab în perfuzie, trebuie utilizată premedicație cu următoarele medicamente, în scopul de a reduce riscul și severitatea reacțiilor adverse la administrarea perfuziei:

- Dexametazonă 40 mg administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și pomalidomidă
- Montelukast 10 mg cu administrare orală (sau echivalent), cel puțin în ciclul 1
- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent)
- Antagoniști ai H₂ (ranitidină 50 mg i.v. sau echivalent [de exemplu, cimetidină]) sau inhibitori ai pompei de protoni cu administrare orală (de exemplu, omeprazol, esomeprazol)
- Difenhidramină 25 mg până la 50 mg cu administrare intravenoasă sau orală (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]). Administrarea intravenoasă este de preferat, cel puțin în cazul primelor patru perfuzii

Doza de dexametazonă recomandată mai sus (administrată oral sau intravenos) corespunde dozei totale care trebuie administrată doar o singură dată înainte de perfuzie, ca parte a premedicației și a tratamentului de bază, înainte de administrarea isatuximab și a pomalidomidei.

Premedicația recomandată trebuie administrată cu 15-60 de minute înainte de inițierea perfuziei cu isatuximab. Este posibil ca pacienții care nu prezintă o reacție asociată cu administrarea perfuziei la primele 4 administrări de isatuximab să necesite o abordare diferită a premedicației ulterioare.

Managementul neutropeniei

În scopul de a diminua riscul de neutropenie, trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (de exemplu G-CSF). În caz de neutropenie de gradul 4, administrarea isatuximab trebuie temporizată până la momentul în care numărul de neutrofile crește la valori de minim $1,0 \times 10^9/l$.

Prevenirea infecțiilor

Profilaxia antibacteriană și antivirală (cum este profilaxia herpes zoster) trebuie avută în vedere în timpul tratamentului.

Doze

Doza recomandată de isatuximab este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (Isa-Pd)

Tabelul 1 – Schema de administrare pentru isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă

<u>Cicluri de tratament</u>	<u>Schema de administrare</u>
Ciclul 1	Zilele 1, 8, 15 și 22 (săptămânal)
Ciclul 2 și ulterior	Zilele 1, 15 (la interval de 2 săptămâni)

Fiecare ciclu de tratament se desfășoară pe parcursul unei perioade de 28 zile. Tratamentul se repetă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Schema de administrare trebuie respectată cu strictețe. Dacă o doză planificată de isatuximab este omisă, se administrează doza cât mai curând posibil și se ajustează schema de tratament în consecință, menținând intervalul dintre doze.

Nu se recomandă scăderea dozei de isatuximab.

Isatuximab se administrează intravenos.

Prepararea soluției perfuzabile trebuie efectuată în condiții aseptice.

- Doza (exprimată în mg) de concentrat isatuximab trebuie calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului (măsurată înainte de fiecare ciclu de tratament, pentru ca doza administrată să fie ajustată în consecință). Este posibil să fie necesar mai mult de un flacon pentru a obține doza necesară pentru pacient.
- Flacoanele de concentrat isatuximab trebuie verificate vizual înainte de diluare, pentru a se asigura că nu conțin particule și nu prezintă modificări de culoare.
- A nu se agita flacoanele.
- Volumul de diluant egal cu volumul necesar de concentrat isatuximab trebuie îndepărtat dintr-o pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 5%.
- Volumul adecvat de concentrat isatuximab trebuie extras din flaconul isatuximab și diluat în punga de perfuzie a 250 ml, care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

- Punga de perfuzie trebuie să fie fabricată din poliolefine (PO), polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC) cu di (2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau etilen-acetat de vinil (EVA).
- Omogenizați soluția diluată, prin mișcări blânde de răsturnare a pungii de perfuzie.

Vitezele de administrare a perfuziei

După diluție, perfuzia cu isatuximab trebuie administrată intravenos, cu o viteză de administrare a perfuziei prezentată în tabelul 2 de mai jos. Creșterea progresivă a vitezei de administrare a perfuziei trebuie avută în vedere numai în absența reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei

Tabelul 2 – Vitezele de administrare a isatuximab în perfuzie

	Volumul soluției diluate	Viteză inițială	Absența reacției asociate cu administrarea perfuziei	Creștere progresivă a vitezei de administrare a perfuziei	Viteză maximă
Prima perfuzie	250 ml	25 ml/oră	Timp de 60 de minute	25 ml/oră la interval de 30 minute	150 ml/oră
A doua perfuzie	250 ml	50 ml/oră	Timp de 30 de minute	50 ml/oră timp de 30 minute, apoi creștere cu 100 ml/oră	200 ml/oră
Perfuzii ulterioare	250 ml	200 ml/oră	—	—	200 ml/oră

Dacă pacienții prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, sunt necesare ajustări ale modului de administrare

- La pacienții care necesită intervenție (reacții moderate la administrarea perfuziei, de gradul 2), trebuie avută în vedere o întrerupere temporară a perfuziei și administrarea unui tratament simptomatic suplimentar. După ameliorarea simptomului până la gradul ≤ 1 (ușor), perfuzia cu Isatuximabum poate fi reluată, în condițiile unei viteze de administrare reduse la jumătate din 6 viteza inițială, sub monitorizare atentă și tratament de susținere, după caz. Dacă simptomele nu reapar după 30 de minute, viteza de perfuzie poate fi mărită până la viteza inițială și apoi majorată progresiv, după cum se arată în tabelul 3.
- Dacă simptomele nu se remit rapid sau nu se ameliorează până la gradul ≤ 1 după întreruperea perfuziei cu Isatuximabum, persistă sau se agravează în pofida administrării de medicamente adecvate sau necesită spitalizare ori prezintă risc vital, tratamentul cu Isatuximabum trebuie oprit definitiv și trebuie instituit tratamentul de susținere suplimentar, după caz.
- În caz de reacții de hipersensibilitate sau reacții asociate perfuziei de grad ≥ 3 , tratamentul cu Isatuximabum trebuie oprit definitiv.

IV. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG):

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO

VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq$ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq$ 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq$ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq$ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq$ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu Isatuximabum se întrerupe în următoarele situații:

- Progresia bolii, documentată conform criteriilor internaționale de răspuns în mielomul multiplu, situație în care beneficiul clinic al continuării tratamentului este considerat pierdut.
- Apariția unei toxicități inacceptabile, care nu poate fi controlată prin măsuri standard, inclusiv:
 - reacții de hipersensibilitate sau reacții la administrare de grad ≥ 3 ;
 - neutropenie, trombocitopenie, anemie sau limfopenie severe, persistente în ciuda reducerii intensității tratamentului, întreruperii temporare și/sau tratamentului suportiv adecvat;
 - infecții severe (ex.: pneumonie, infecții respiratorii inferioare sau superioare complicate, gripă severă) care contraindică continuarea terapiei.
- Toxicitate recurentă sau persistentă, care nu se remite după două întreruperi temporare sau nu permite reluarea în condiții de siguranță.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, de către medicii din specialitatea oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”

25. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 387 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 388 cod (L01XX60): DCI TALAZOPARIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 388 cod (L01XX60): DCI TALAZOPARIBUM

I. INDICAȚIE: CANCER MAMAR (face obiectul unui contract cost-volum):

Talazoparibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mutații germinale BRCA1/2 , care au cancer mamar metastatic sau avansat local, HER2-negativ. Pacienții trebuie să fi fost anterior tratați cu antraciclina și/sau un taxan în context (neo)adjuvant, avansat local sau metastatic, exceptând situația în care aceste tratamente nu erau adecvate pentru pacienți. Pacienții cu cancer mamar cu receptori hormonali (RH) pozitivi trebuie să fi fost tratați anterior cu o terapie endocrină sau să fi fost considerați neadecvați pentru terapia endocrină.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Cancer mamar metastatic sau avansat local, HER2-negativ, cu mutații BRCA1 sau BRCA2
- Tratament anterior cu antraciclina și/sau un taxan în context (neo)adjuvant, avansat local sau metastatic, exceptând situația în care aceste tratamente nu erau adecvate pentru pacienți
- Pacienții cu cancer mamar cu receptori hormonali (RH) pozitivi trebuie să fi fost tratați anterior cu o terapie endocrină sau să fi fost considerați neadecvați pentru terapia endocrină
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG PS 0-2

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Sarcină sau alăptare.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Absența mutațiilor BRCA1 sau BRCA2
- Carcinom mamar HER2 pozitiv

IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Doza recomandată este de 1 mg Talazoparib, o dată pe zi. Pentru a evita contactul cu conținutul capsulei, capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie tratați până când apare progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Dacă pacientul vomită sau omite o doză, nu trebuie luată o doză suplimentară. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Pentru a gestiona reacțiile adverse la medicament trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, în funcție de gravitate și de starea clinică. Reducerile recomandate ale dozei sunt indicate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări ale dozei pentru toxicități

	Nivelul dozei
--	---------------

Doza inițială recomandată	1 mg (o capsulă de 1 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	0,75 mg (trei capsule de 0,25 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	0,5 mg (două capsule de 0,25 mg) o dată pe zi
A treia reducere a dozei	0,25 mg (o capsulă de 0,25 mg) o dată pe zi

Înainte de începerea tratamentului cu Talazoparib trebuie efectuată hemoleucograma iar apoi lunar sau după cum este indicat clinic (Tabelul 2).

Tabelul 2. Modificarea dozei și management

	Opriți Talazoparib până când nivelul se remite la	Reluați Talazoparib
Hemoglobină < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Reluați Talazoparib cu următoarea doză mai mică
Număr de trombocite < 50000/μl	≥ 75000/μl	
Număr de neutrofile < 1000/μl	≥ 1500/μl	
Reacție adversă non-hematologică de Grad 3 sau Grad 4	≤ Grad 1	Luați în considerare reluarea Talazoparib cu următoarea doză mai mică sau opriți tratamentul

Tratamentul concomitent cu inhibitori de glicoproteină P (P-gp)

Inhibitorii puternici ai P-gp pot duce la expuneri crescute la talazoparib. Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai P-gp în timpul tratamentului cu talazoparib trebuie evitată. Administrarea concomitentă trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al P-gp este inevitabilă, doza de Talazoparib trebuie redusă la următoarea doză mai mică. Atunci când inhibitorul puternic al P-gp este întrerupt, doza de Talazoparib trebuie crescută (după 3-5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului P-gp) până la doza utilizată anterior inițierii inhibitorului puternic al P-gp.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq 1 \times$ limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) $>$ LSN, sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice AST), insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5$ până la $3,0 \times$ LSN și orice AST) sau severă (bilirubina totală $> 3,0 \times$ LSN și orice AST).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq$ clearance-ul creatininei [CrCl] $< 90 \text{ ml/minut}$).

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/minut} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/minut}$), doza inițială recomandată de Talazoparib este de 0,75 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CLCr} < 30 \text{ ml/min}$), doza inițială recomandată de Talazoparib este de 0,5 mg o dată pe zi.

Talazoparib nu a fost studiat la pacienții cu $\text{CLCr} < 15 \text{ ml/min}$, sau pacienții care necesită hemodializă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani).

VI. DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariția toxicității inacceptabile.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- Esecul tratamentului (pacienți cu progresie radiologică, în absența beneficiului clinic)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

26. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 388 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 389 cod (L01XX75): DCI TEBENTAFUSPUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 389 cod (L01XX75): DCI TEBENTAFUSPUM

I. Indicație

Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA) –A*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic.

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom uveal nerezecabil sau metastatic HLA-A*02:01 pozitiv confirmat histologic
- Genotip HLA-A*02:01 determinat prin orice test de genotipare HLA validat
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Sarcină și alăptare
- Absența Genotipului HLA-A*02:01
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Metastaze cerebrale active (simptomatice) și/sau netratate*
- Insuficiență cardiacă congestivă simptomatică*
- Interval QT corectat prin formula Fridericia (QTcF) >470 msec*
- Sindrom QT prelungit congenital*
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic*
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente care în prezent este activă*
- Status de performanță ECOG >2*

** pentru aceste situații, după o evaluare atentă a riscului potențial, tratamentul cu tebentafuspum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmare histopatologică a diagnosticului
- Genotipul HLA-A*02:01 determinat prin orice test de genotipare HLA validat
- Electrocardiogramă (ECG)
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doze:

Tratamentul cu tebentafusp trebuie administrat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și instruit să gestioneze sindromul de

eliberare de citokine într-un mediu în care sunt imediat disponibile echipamente complete de resuscitare. Se recomandă spitalizarea cel puțin pentru primele trei perfuzii de tebentafusp.

Pacienților tratați cu tebentafusp trebuie să li se determine genotipul HLA-A*02:01 prin orice test de genotipare HLA validat.

Doza recomandată de tebentafusp este de 20 micrograme în ziua 1, 30 micrograme în ziua 8, 68 micrograme în ziua 15 și 68 micrograme o dată pe săptămână ulterior. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul obține beneficii clinice și în absența unor toxicități inacceptabile.

Primele trei doze de tratament

Primele trei doze de tebentafusp trebuie administrate într-un mediu spitalicesc, cu monitorizare peste noapte în ceea ce privește semnele și simptomele SEC timp de cel puțin 16 ore. Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de administrare și cel puțin o dată la 4 ore până la dispariția simptomelor.

Dacă este indicat clinic, trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă sau trebuie prelungită spitalizarea.

Dacă pacienții prezintă hipotensiune arterială de gradul 3 sau 4 în timpul oricăreia dintre primele trei perfuzii cu tebentafusp, pacienții trebuie monitorizați la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore în ambulatoriu pentru următoarele trei perfuzii.

Dozele ulterioare de tratament

După ce nivelul de doză de 68 micrograme este tolerat (adică fără hipotensiune arterială de grad ≥ 2 care necesită intervenție medicală), dozele ulterioare pot fi administrate și monitorizate în regim de spitalizare de zi. Pacienții trebuie ținuti sub observație timp de cel puțin 60 de minute după fiecare perfuzie.

Pentru pacienții care au primit tratament în regim de spitalizare de zi cu tebentafusp timp de cel puțin 3 luni și nu au avut întreruperi mai mari de 2 săptămâni, monitorizarea după perfuzie poate fi redusă la minimum 30 minute pentru dozele ulterioare.

Medicație prealabilă

Pentru a reduce la minim riscul de hipotensiune arterială asociat cu sindromul de eliberare de citokine (SEC), trebuie administrate intravenos lichide înainte de a începe perfuzia cu tebentafusp, pe baza evaluării clinice și a stării volemice a pacientului.

Pentru pacienții cu insuficiență suprarenală preexistentă care iau corticosteroizi sistemici de întreținere, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de corticosteroid pentru a gestiona riscul de hipotensiune arterială.

Ajustări ale dozei

Nu se recomandă reducerea dozei de tebentafusp. Administrarea tebentafusp trebuie amânată sau oprită pentru a gestiona reacțiile adverse – pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse se recomandă consultarea RCP.

Dacă se suspectează SEC, trebuie identificate simptomele și abordate terapeutic cu promptitudine, conform recomandărilor din RCP.

Tebentafusp – Monitorizarea pacientului și doze

Fiecare doză este administrată timp de 15-20 minute

	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4 și după
--	-------------	-------------	-------------	---------------------

Schema de administrare ¹	20 micrograme	30 micrograme ⁺	68 micrograme ⁺	68 micrograme*
Cerințe de monitorizare ale pacientului	16 ore de la administrare	16 ore de la administrare	16 ore de la administrare	Minimum 60 minute după administrare ¹ (poate scădea la 30 minute după 3 luni**)
Monitorizați: temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială	Cel puțin o dată la 4 ore	Cel puțin o dată la 4 ore	Cel puțin o dată la 4 ore	De două ori după perfuzie

¹ Nu creșteți doza în cazul apariției SEC de Gradul 3 sau al erupțiilor cutanate; reluați creșterea dozelor, atunci când doza este tolerată. Tratamentul cu tebentafusp trebuie întrerupt definitiv dacă în orice moment în timpul tratamentului apar SEC de Gradul 4 sau reacții cutanate.

* După ce nivelul dozei de 68 mcg este tolerat (adică este absentă hipotensiunea arterială de Gradul ≥ 2 care necesită intervenția medicală), dozele următoare pot fi administrate într-un cadru de îngrijire în ambulatoriu.

+ Dacă pacienții experimentează hipotensiune arterială de Gradul 3 sau 4 în timpul oricăreia dintre primele 3 perfuzii cu tebentafusp, aceștia trebuie monitorizați la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore într-un cadru ambulatoriu pentru următoarele trei perfuzii.

** În cazul pacienților care au primit tratament în ambulatoriu cu tebentafusp timp de cel puțin 3 luni și nu au experimentat întreruperi mai mari de 2 săptămâni, monitorizarea în ambulatoriu după perfuzie poate fi scăzută la un minimum de 30 minute pentru dozele următoare.

Doza inițială este de 20 mcg în săptămâna 1. Doza este crescută la 30 mcg în săptămâna 2 și 68 mcg în săptămâna 3 și după.

Un flacon de 0,5 ml conține 100 micrograme de tebentafusp, corespunzător concentrației înainte de diluare de 200 micrograme/ml.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Pe baza analizelor de siguranță și eficacitate, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată. Nu se pot face recomandări privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza lipsei datelor farmacocinetice; prin urmare, administrarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie făcută cu prudență și monitorizare atentă.

Pacienți cu antecedente de boli cardiace

Tebentafusp nu a fost studiat la pacienții cu antecedente de boală cardiacă semnificativă. Pacienții cu boală cardiacă, prelungirea intervalului QT și factori de risc pentru insuficiență cardiacă trebuie monitorizați cu atenție.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistică – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la fiecare 2-3 luni)
- Electrocardiogramă (ECG) – trebuie efectuată la toți pacienții înainte și după tratamentul cu tebentafusp în primele 3 săptămâni de tratament și ulterior după cum este indicat clinic
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul sindromului eliberării de citokine (SEC)

Majoritatea pacienților au prezentat SEC după perfuzia cu tebentafusp. Diagnosticul de SEC s-a bazat cel mai frecvent pe pirexie, urmată de hipotensiune arterială și, mai rar, hipoxie. Alte simptome observate frecvent în asociere cu SEC au inclus: frisoane, greață, vărsături, oboseală și cefalee.

În majoritatea cazurilor, SEC a debutat în ziua perfuziei cu un timp median până la remitere de 2 zile. Pirexia a fost observată în aproape toate cazurile de SEC și, la acești pacienți, o creștere a temperaturii corporale a apărut, în general, în primele 8 ore după perfuzia cu tebentafusp. SEC a determinat rareori oprirea tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește semnele sau simptomele de SEC timp de cel puțin 16 ore după primele trei perfuzii cu tebentafusp în spital, cu acces imediat la medicamente și echipamente de resuscitare pentru a gestiona SEC. Dacă se observă SEC, trebuie instituit cu promptitudine un tratament de susținere, incluzând antipiretice, lichide intravenoase, tocilizumab sau corticosteroizi, pentru a evita escaladarea la evenimente severe sau cu potențial letal, iar monitorizarea trebuie continuată până la remisie.

La dozele ulterioare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape după tratament, pentru identificarea timpurie a semnelor și simptomelor de SEC. Pacienții cu comorbidități, inclusiv afecțiuni cardiovasculare, pot prezenta un risc crescut de sechele asociate cu SEC.

Tratamentul cu tebentafusp nu a fost studiat la pacienți cu boală cardiacă semnificativă clinic. În funcție de persistența și severitatea SEC, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau oprit.

Reacții cutanate acute

Reacțiile cutanate acute au inclus în principal erupție cutanată, prurit, eritem și edem cutanat. Acestea au apărut de obicei după fiecare dintre primele trei perfuzii cu tebentafusp și au scăzut în severitate și frecvență în timp. Reacțiile cutanate acute pot fi tratate cu antihistaminice și corticosteroizi topici. Pentru simptomele persistente sau severe trebuie luată în considerare utilizarea steroizilor sistemici. Abordarea terapeutică a semnelor și simptomelor reacțiilor cutanate poate necesita amânări temporare ale tratamentelor ulterioare cu tebentafusp.

Boală cardiacă

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu tebentafusp au fost observate evenimente cardiace, cum sunt tahicardia sinusală, aritmia și cazuri de prelungire a intervalului QT. Tratamentul cu tebentafusp trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente sau predispoziție la prelungirea intervalului QT și la pacienții care iau medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.

Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) la toți pacienții înainte și după tratamentul cu tebentafusp în primele trei săptămâni de tratament și ulterior conform indicațiilor clinice.

Dacă QTcF depășește 500msec sau crește cu ≥ 60 msec față de valoarea inițială, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat, iar pacienții trebuie să primească tratament pentru orice factori precipitanți de fond, incluzând anomaliile electrolitice.

Tratamentul cu tebentafusp trebuie reluat odată ce intervalul QTcF se îmbunătățește la < 500 msec sau este < 60 msec față de valoarea inițială. În funcție de persistența și severitatea evenimentului cardiac și de orice SEC asociat, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau întrerupt.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

Au fost observate creșteri ale valorilor ALT/AST și respectiv creșteri ale valorilor bilirubinei la pacienții tratați cu tebentafusp. Majoritatea creșterilor valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4 au apărut, în general, în decursul primelor trei perfuzii cu tebentafusp. Majoritatea pacienților care au

prezentat creșteri ale valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4 au prezentat o ameliorare la $\leq$ gradul 1 în decurs de 7 zile. În funcție de severitate, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau întrerupt.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere că evaluarea radiologică RECIST poate subestima beneficiul supraviețuirii globale asociat cu tebentafusp. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu tebentafusp.
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea de oncologie medicală.”

27. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 389 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 390 cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 390 cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM

I. Indicații (face obiectul unui contract cost-volum)

Vosoritidum este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică.

Acondroplazia reprezintă cea mai comună formă de displazie scheletală (face parte din grupa displaziilor metafizare). Se caracterizează prin statură mică, disproporționată, macrocefalie, bose frontale, brahidactilie cu aspect de mână "în trident", intelect normal.

Este o patologie genetică rară, cu transmitere autozomal-dominantă, cauzată de o **varianta heterozigotă patogenă** de tip activator **localizată la nivelul genei receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR3)**. Acondroplazia este o displazie scheletică moștenită în manieră autozomal dominantă, însă 80% din cazurile de acondroplazie sunt *de novo*. Absența istoricului familial nu exclude diagnosticul. Feții cu formă homozigotă nu sunt viabili. Mutația activatoare a FGFR3 va perturba procedul de diferențiere a condrocitelor de la nivelul cartilajului de creștere, influențând în primul rând creșterea oaselor lungi; în timp însă sunt afectate și dezvoltarea scheletului axial și osificarea membranoasă ceea ce poate conduce la: stenoza foramenului magnum, modificări în dezvoltarea coloanei vertebrale și a structurilor craniofaciale.

II. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Prezența în stare heterozigotă în gena *FGFR3* (*receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor*) care codifică pentru proteina receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor, situată la nivelul brațului scurt al cromozomului 4p16.3 (diagnostic molecular/genetic) a uneia dintre variantele genetice:
 - *NM_000142.4:c.1138G>A, p.Gly380Arg;*
 - *NM_000142.5: c.1138G>C,p.Gly380Arg;*
 - *Altă mutație activatoare a FGFR3 asociată cu acondroplazia*
2. Tablou clinic și radiologic specific.

DIAGNOSTICUL PRENATAL

Este indicat atunci când există un istoric familial—prin prezența unui părinte afectat sau a unui copil cu acondroplazie dintr-o sarcină anterioară iar părinții solicită evaluare prenatală. De asemenea, este recomandat atunci când **ecografia fetală** evidențiază **semne sugestive pentru acondroplazie** (scurtare rizomelică a membrilor, cu lungimea femurului sub percentila 3, proeminența boselor frontale, punte nazală deprimată, degete de lungime egală, macrocefalie progresivă cu creșterea circumferinței craniene peste percentila 95, mână în trident, polihidramnios -AFI > 24 cm). Ecografia 3D/4D poate oferi detalii suplimentare despre morfologia feței și a membrilor. Evidențierea acestor particularități ecografice impune stabilirea unui diagnostic cert, necesar pentru a asigura o consiliere prenatală adecvată, care să includă discuții privind

managementul postnatal și prognosticul. Modificările ecografice sugestive pentru acondroplazie devin, în general, evidente abia după 24 de săptămâni de gestație și sunt adesea subtile. Testarea genetică efectuată pe baza unor anomalii ecografice sugestive pentru acondroplazie identificate înainte de 24 de săptămâni trebuie să ia în considerare cu atenție alte displazii scheletice, mai severe, și să includă testarea genetică și pentru alte displazii scheletale, cu excepția situațiilor în care un părinte sau un frate are deja diagnosticul de acondroplazie.

DIAGNOSTICUL CLINIC POSTNATAL PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

Semnele clinice care ridică suspiciunea de acondroplazie la nou-născut sunt: • lungime redusă la naștere; • rizomelie (scurtare proximală a membrilor); • macrocefalie; • bose frontale proeminente; • aplatizarea punții nazale; • degete scurte cu aspect "în trident" al mâinii; • torace mic; • hipotonie.	Aspectele radiologice sugestive la nou-născut sunt: • rizomelie (scurtarea segmentelor proximale a oaselor lungi); • brahidactilie • anomalii pelvine cu oase iliace cu aspect pătrat, acetabule orientate orizontal/plate (aspect de "urechi de Mickey Mouse") și îngustarea găurilor ischiadice mari; • aplatizarea creștelor acetabulare; • radiotransparență accentuată la nivelul femurului proximal; • anomalii metafizare generalizate, cu aspect de metafize evazate, cupare epifizara mai ales la nivelul femurului distal • îngustarea progresivă a distanței interpediculare vertebrale în sens cranio-caudal în regiunea lombară
--	--

ULTERIOR PERIOADEI DE NOU-NĂSCUT

Manifestări clinice posibile la orice vârstă: Schelet și aparat locomotor • Statura mica disproporționată • Scurtare rizomelica a membrilor superioare • Limitarea extensiei la articulația cotului • Brahidactilie cu configurație în „trident” a mainilor • Deformare în var a membrilor inferioare • Cifoza toracală, accentuată în mica copilărie • Lordoza lombară accentuată, apărută odată cu debutul mersului Cranii • Macrocefalie cu proeminenta boselor frontale • Îngustarea foramen magnum • Dismorfie cranio-facială cu hipoplazia masivului facial mijlociu • Punte nazală deprimată („nas în sa”), columela scurtă, nări antevergate • Prognatism mandibular • Malocluzie dentară Torace și aparat respirator • Torace mic, plat, uneori în „clopot” Abdomen și aparat digestiv • Abdomen proeminent Aparat auditiv	Caracteristici radiologice posibile la orice vârstă: • Oase scurte, cu aspect tubular • Îngustarea progresivă a distanței interpediculare la nivelul coloanei lombare inferioare • Platispondilie • Proiecția anterioară a corpurilor vertebrale • Os iliac cu aspect pătrat și acetabul orizontalizat • Col femural scurt • Anomalii metafizare ușoare, generalizate
--	---

- | | |
|-----------------------------|--|
| • Hipoacuzie de transmitere | |
|-----------------------------|--|

III. Tratament

Tratamentul specific acondroplaziei este tratamentul cu **analogul modificat al peptidului natriuretic de tip C (PNC) - Vosoritidum**.

Tratamentul cu vosoritidum trebuie inițiat cu aprobarea echipei multidisciplinare și continuat prin medic endocrinolog/pediatru/genetician. Se recomandă să fie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu acondroplazie, displazii scheletale genetice sau alte tulburări de creștere.

IV. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament

I. Criterii de includere în tratamentul cu vosoritidum

1.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu Vosoritidum

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ:

- Pacienți cu vârsta ≥ 2 ani și < 18 ani
- Diagnostic molecular/genetic cert de acondroplazie (prezența în stare heterozigotă a uneia dintre variantele genetice):
 - NM_000142.4:c.1138G>A, p.Gly380Arg;*
 - NM_000142.5: c.1138G>C,p.Gly380Arg;*
 - Altă mutație activatoare a FGFR3 asociată cu acondroplazia*
- Prezența cartilajelor de creștere deschise la nivelul epifizelor oaselor lungi documentată cel puțin prin una din următoarele :
 - Radiografii de genunchi bilateral** (tibia proximală, femur distal), **efectuate în ultimele 6 luni** înainte de inițierea administrării, **dacă debutul pubertar a avut loc;**
 - Radiografii de mână nondominantă efectuate în ultimul an** înainte de începerea tratamentului **dacă pubertatea nu a început;**
 - Viteza anuală de creștere mai mare de 1,5 cm/an**, evaluată pe o perioadă de cel puțin 6 luni.
- Absența contraindicațiilor tratamentului, care se vor stabili în funcție de vizita de evaluare (a se vedea mai jos)

I.2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Pacienți cu alte variante patogene la nivelul genei FGFR3
- Antecedente personale de hipotensiune arterială recurentă, simptomatică și necontrolată
- Sarcina
- Alăptarea
- Pacienți cu boli cardiace sau vasculare semnificative

Inițierea tratamentului cu Vosoritidum

Înainte de a prescrie vosoritidum, trebuie evaluată eligibilitatea pacientului pentru acest tratament, iar diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică și documentat în dosarul medical al pacientului (obligatoriu).

Indicație inițierii terapiei cu vosoritide se stabilește în urma **consultației de evaluare**, la inițiativa **medicului evaluator** (medic din specialitățile endocrinologie, pediatrie sau genetică medicală cu experiență în acondroplazie) și cu ajutorul echipei multidisciplinare (medic endocrinolog, pediatru, genetician, medic neurolog, neurochirurg, ORList, pneumolog, ortoped, oftalmolog, medic de recuperare, kinetoterapeut)

Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată în centre cu expertiză în diagnosticul și terapia tulburărilor de creștere/a bolilor metabolice osoase rare și în același timp cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Pacienții ar trebui examinați în timpul vizitei de screening premergătoare inițierii pentru a exclude complicații severe ale acondroplaziei sau afecțiuni generale de sănătate care pot influența creșterea sau tratamentul cu Vosoritidum. Orice complicații ale acondroplaziei sau alte condiții care afectează creșterea trebuie evaluate și tratate înainte de începerea tratamentului.

Pacienții necesită evaluări medicale, radiologice, de laborator și măsurători ale rezultatelor înainte de inițierea tratamentului cu vosoritide (**Anexa 1 și Tabelul 2**). **Dacă pacientul prezintă complicații severe ale acondroplaziei (stenoză sau compresie la nivelul joncțiunii craniocervicale sau ale măduvei spinării, deformări vertebrale, tulburări de respirație în somn), trebuie instituit tratamentul medical / chirurgical adecvat înainte de inițierea vosoritide.** Se recomandă de asemenea evaluarea screening a altor comorbidități care ar putea afecta viteza de creștere, de la hipotiroidism la boala celiacă (tabelul 2). Pacienții cu afecțiuni cardiace, alte condiții predispozante la hipotensiune sau cei care iau medicamente asociate cu scăderea tensiunii arteriale pot avea un risc crescut de hipotensiune simptomatică indusă de vosoritide și pot necesita monitorizare mai atentă la inițierea terapiei.

EVALUARE INIȚIALĂ trebuie să urmărească obligatoriu următorii parametri NU MAI VECHI DE 6 LUNI

EVALUARE CLINICĂ

- indici antropometrici (talie, greutate, perimetru cranian, talie șezândă, lungimea membrului inferior = Talie totală – talie șezândă, raport vertex-pube/pube-sol, anvergura brațelor, circumferința abdominală) și înscrierea pe curbele dedicate pacienților cu acondroplazie
- evaluarea simetriei șaoldurilor, examinarea clinică a scheletului, în special membrele și coloana vertebrală
- medicație concomitentă, istoric medical (complicații, intervenții chirurgicale)
- funcții vitale: TA, AV
- stadiul dezvoltării pubertare (stadializare Tanner)
- evaluare cardio-vasculară: EKG, ecocardiografie
- evaluarea funcției respiratorii cu polisomnografie
- evaluare ORL pentru a identifica creșterea disproporționată a amigdalelor și vegetațiilor adenoide, disfuncțiile neuromotorii, otita medie recurentă;
- evaluare medic stomatolog și ortodont (copii cu vârsta peste 4 ani), efectuată în ultimul an

- evaluare ortopedică care să cuprindă evaluarea clinică a soldurilor, membrelor și coloane vertebrale
- evaluare neurologică
- evaluare neurochirurgicală (dacă există semne/simptome de compresie medulară);
- evaluarea funcționalității și calității vieții: STEMS la copiii mai mari de 5 ani (instrument de screening zilnic al mobilității și simptomelor), opțional Chestionar evaluare a calitatii vietii (PEDSQLI sau APLES), Chestionar de evaluare a sanatații copiilor (CHAQ), evaluarea independenței functionale a copiilor (chestionar WeeFIM) (chestionare cuprinse în Anexa 1).

EVALUARE PARACLINICĂ

- investigații biologice: hemoleucograma, albumină serică, sideremie, creatinina, uree, TGO, TGP, Ca seric total și ionic, magneziu, fosfat seric, fosfatază alcalină, 25OH vitamina D, PTH, IgA, Ac antitransglutaminază A, funcție tiroidiană (TSH, FT4)
- evaluări imagistice: radiografie bilaterală de genunchi cu evaluarea tibiei proximale și femurului bilateral (nu mai veche de 6 luni la pacienții la care a început pubertatea), respectiv radiografie de mână nondominantă nu mai veche de 1 an la cei la care nu a început pubertatea), IRM cranio-cerebral și coloană vertebrală, ideal cu acoperirea întregului canal rahidian, obligatoriu doar la cei *cu simptome/semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară**.

* *simptome/semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară*

- **clinic:** regresie motorie sau întârzierea achiziției motorii, apnee, dificultăți la înghițire, creștere ponderală deficitară, clonus, hiperreflexie și slăbiciune musculară.
- **paraclinic** scor eAFMS ≥ 3 (Anexa 2); evenimente hipopneice centrale care determină scăderea saturațiilor de oxigen sub 85% la polisomnografie.

V. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE CU VOSORITIDUM A PACIENȚILOR CU ACONDROPLAZIE:

Tratamentul cu Vosoritidum trebuie monitorizat și coordonat de un medic pediatru/endocrinolog sau genetician care are experiența în abordarea terapeutică a acondroplaziei sau displaziilor scheletale și altor tulburări de creștere în cadrul unei echipe multidisciplinare. Această echipă cuprinde pe lângă cele trei specialități și: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrică, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată în centre cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemică grave.

Doze

Vosoritidum se administrează zilnic sub formă de injecție subcutanată. Doza recomandată este determinată de greutatea pacientului și este cuprinsă între 15-30 $\mu\text{g/kg}$ corp, cu mențiunea că în general doza este invers proporțională cu vârsta de inițiere.

Schema terapeutică este prezentată în tabelul 1.**Doză omisă**

În cazul omiterii unei doze de vosoritidum, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora planificată pentru administrarea dozei, doza omisă NU mai trebuie administrată. Pacienții/persoanele care au grijă de pacienți trebuie sfătuiți să continue cu doza planificată pentru ziua următoare

Tabelul 1: Doză unică în volume stabilite după greutatea corporală, exprimate în ml (respectiv unități (U) pentru seringile gradate în unități)							
Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Vosoritidum 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidum 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidum 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml	
	Volum injecție zilnică (ml)						
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 U

Modul de administrare, atenționări și precauții speciale pentru utilizare -conform RCP**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

Prima doză de vosoritidum trebuie administrată sub supraveghere medicală pentru a se asigura că tehnicile utilizate de pacienți și familii sunt corecte și că pacientul tolerează injecția.

Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 2 ore, deoarece timpul de înjumătățire al medicamentului este de 28 min. Se poate reduce timpul de monitorizare la 1 oră în cazul copiilor mai mari (vârsta de 6 ani și peste), dacă nu există complicații și pacienții sunt stabili din punct de vedere medical.

Pulsul și tensiunea arterială trebuie verificate înainte de dozare, la 15 și 30 de minute după injecție și apoi la fiecare 30 de minute până la încheierea perioadei de observație. Dacă copilul are hipotensiune arterială simptomatică, este necesară o reevaluare în echipa multidisciplinară, cardiologică și neurologică.

Vizitele de monitorizare continuă trebuie să înceapă 2-4 săptămâni după prima doză de vosoritidum și apoi trebuie să includă vizite la 3-6 luni și anuale. Prima consultație de urmărire ar putea fi oferită la distanță (telefonice sau prin telemedicina) dacă acest lucru este considerat sigur de către medicul curant, la 2-4 săptămâni după prima doză de vosoritidum; se vor verifica evenimentele adverse, tehnica de injecție, toleranța, complianța pacientului, provocările cu

administrarea medicamentului și se va răspunde la orice întrebări suplimentare. Medicul curant poate decide efectuarea unei evaluări față în față la 3 luni sau la 6 luni după inițierea tratamentului, în concordanță cu practica obișnuită pentru alte terapii de stimulare a creșterii și în funcție de vizita online de la 2-4 săptămâni.

EVALUAREA CLINICĂ LA 2-4 SĂPTĂMÂNI DE LA ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI trebuie să urmărească: Prezentarea tehnicii de injectare, a eventualelor comorbidități/simptome/semne noi apărute, identificarea eventualelor efecte adverse, evaluarea eventualelor provocări în administrarea terapiei.

MONITORIZARE LA INTERVALE DE 3-6 LUNI:

- Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, IMC
- Funcții vitale: TA, AV
- Evaluarea statusului pubertar
- Examen clinic al soldurilor, membrelor și coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serică, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină
- Înregistrarea istoricului medical: noi complicații, intervenții chirurgicale
- Prezentarea/monitorizarea efectelor adverse

EVALUARE ANUALĂ

- Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, IMC
- Funcții vitale: TA, AV
- Evaluarea statusului pubertar
- Examen clinic al soldurilor, membrelor și coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serică, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină, 25 OH vitamina D, PTH, TSH, FT4
- STEMS (screening zilnic al mobilitatii și simptomelor) la copiii peste 5 ani – anexa 2
- Chestionar de evaluare a calitatii vietii (PedsQL / APLES) - opțional – anexa. 1
- Chestionar CHAQ - opțional, anexa 1
- Evaluarea independentei functionale (WeeFIM) - opțional, anexa 1
- Consult neurologic, în funcție de caz neurochirurgical
 - o Consult ORL
 - o Polisomnografie
 - o Evaluare cardiologică cu EKG și ecocardiografie
 - o Consult ortopedie
 - o Evaluare dentară și ortodontică anuală începând cu vârsta de 4 ani
 - o Evaluare radiologică cu radiografie de genunchi bilateral la pacienții la care debutul pubertar a avut loc și radiografie de mână nondominantă la fiecare 2 ani la pacienții prepuberi
 - o IRM cerebral și coloană vertebrală -copiii cu simptome/semne sugestive de compresie medulară

Tabelul nr. 2

	Pre-initiere / Initiere tratament	La 2-4 saptamani de la initierea tratamentului	Evaluare 3/6 luni de la initiere tratament	Evaluare anuală
Testare genetică	X			
Evaluare clinică				
Obținerea consimtamantului parintilor si discutarea implicatiilor tratamentului cu pacientul si familia	X			
Antrenarea familiei in vederea efectuarii injectiilor subcutanate	X			
Inregistrarea istoricului medical al pacientului: complicatii, interventii chirurgicale	X	X	X	X
Prezentarea si explicarea reactiilor adverse asociate administrarii medicamentului /Monitorizare efecte adverse	X	X	X	X
Masurarea TA si pulsului	X		X	X
Examenul clinic al soldurilor, membrelor si coloanei vertebrale	X		X	X
Evaluare status dezvoltare pubertara	X		X	X
Evaluări imagistice				
Radiografie de genunchi bilateral la pacienții la care debutul pubertar a avut loc și radiografie de mână nondominantă la fiecare 2 ani anual la pacienții prepuberi	X			X
Evaluare IRM cerebrală și coloană vertebrală la pacienții cu simptome sugestive de compresie medulară.	X	Oricând apar semne clinice sau paraclinice sugestive pentru compresia medulară		
Evaluari paraclinice				
TSH, FT4	X			X
Hemoleucograma, sideremie, creatinina (Rata de filtrare glomerulara - bedside Schwarz), uree, TGO, TGP, Ca ionic, Ca total, albumina, proteine totale, magneziu, fosfat seric, fosfatază alcalină, PTH, 25OHvitamina D, IgA, Ac antitransglutaminaza A	X			X
EVALUĂRI COMPLEMENTARE				
EKG, ecografie cardiacă				
Consult neurologic	X			X
Consult neurochirurgical	Ghidat de semne/simptome sugestive de compresie medulară			
Consult ortopedic	X			X
Consult ORL	X			X

Consult medic stomatolog si ortodont (după 4 ani)	X			X
Polisomnografie	X	Oricand la nevoie (semne/simptome de compresie medulară și/sau tulburări respiratorii)		X
Evaluare raspuns la tratament				
Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere anuala calculata, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, circumferinta abdominala, indice de masa corporala	X		X	X
STEMS (instrument de screening zilnic al mobilitatii si simptomelor) -la copiii peste 5 ani	X			X
Chestionar evaluare a calitatii vietii (PedsQL sau APLES) - optional	X			X
Chestionar de evaluare a sanatatii copiilor (CHAQ) - optional	X			X
Evaluarea independentei functionale a copiilor (chestionar WeeFIM) - optional	X			X

Criterii de întrerupere a tratamentului

1. Lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an
2. Închiderea cartilajelor de creștere de la nivelul epifizelor oaselor lungi
3. Sarcină
4. Pacientă care alăptează
5. Fenomene de hipersensibilitate severă

Criterii de reevaluare a indicației de tratament/de întrerupere temporară

1. Vârsta 2-4 ani – fără semne de progres neuromuscular/involuție în achiziții
2. Vârsta 4-5 ani – absența achiziției procedurilor de autoîngrijire
3. Peste 5 ani – afectarea calității vieții/a inserției sociale;
4. Hipotensiunea arterială persistentă
5. Intervențiile chirurgicale asociate cu risc de hipotensiune arterială
6. Sindrom de compresie cervico-medulară – întrerupere temporară, cu reevaluare medicală și neurochirurgicală
7. Deformarea importantă a coloanei vertebrale (creșterea unghiului gibozității cu peste 20 grd)
8. Alunecarea epifizei capului femural

VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: endocrinologie, genetică medicală, pediatrie.

Inițierea și monitorizarea la 3-6 luni se va realiza într-un centru de diagnostic din cadrul unei clinici universitare din București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Craiova . În centrele desemnate se va constitui echipa multidisciplinara care să includă, alături din specialitățile amintite, medici în următoarele specialități: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrică, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Echipa de management local remite Rețelei Naționale de Expertiză în managementul Bolilor osoase rare datele pacientului cel puțin odata pe an.

ANEXA 1

Scala STEMS ("Screening Tool for Everyday Mobility and Symptoms", screening zilnic al mobilitatii si simptomelor) – obligatorie la copilul peste 5 ani – PENTRU EVALUAREA PERFORMANȚELOR MOTORII

Scor	1	2	3	4	5
Descriere	Independent	Baston	Cîrjă/cârje	Dispozitiv de mers cu roți	Dispozitiv de mers de tip scaun rulant sau scuter electric
Grade	A fără durere sau oboseală suplimentară care să limiteze activitatea B1 durere care modifică gradul de activitate la sfârșitul zilei. B2 oboseală care modifică gradul de activitate la sfârșitul zilei C atât durere, cât și oboseală care modifică gradul de activitate la sfârșitul zilei				

La fiecare din scorurile 1-5 se adaugă unul din gradele A-C (*ex: 2B2 = oboseală care modifică gradul de activitate la finalul zilei, mergând ajutat de baston*)

SCALA WeeFIM® (copii cu vârsta 3-5 ani) - PENTRU EVALUAREA PERFORMANȚELOR MOTORII

Fișă scor WeeFIM®

Nume: _____

Data nasterii: / /

Varsta: luni

Data evaluarii: _____

*Folositi Normele de pe verso pentru copiii de 3 pana la 8 ani.

Spital/unitate: _____

Metoda de administrare: ☐ Observatie directa ☐ Interviu cu:

* Leziune: ☐ TCC ☐ Amputatii multiple ☐ Arsuri (Notă- WeeFIM® nu este necesar pentru injuria

medulară sau orbire)

Domeniu	Scor	Vârstă	Argumentați pentru acordarea acestui scor	*Datorat unei leziuni?
Îngrijire personală				
1. Alimentare				☐ Da ☐ Nu
2. Îngrijire personală				☐ Da ☐ Nu
3. Îmbăiere				☐ Da ☐ Nu
4. Îmbrăcare- partea superioară a corpului				☐ Da ☐ Nu
5. Îmbrăcare- partea inferioară a corpului				☐ Da ☐ Nu
6. Toaletare				☐ Da ☐ Nu
7. Continență urinară				☐ Da ☐ Nu
8. Continență fecală				☐ Da ☐ Nu
Total				
Mobilitate				
9. Transfer: Scaun/Scaun cu roțile				☐ Da ☐ Nu
10. Transfer: Toaletă				☐ Da ☐ Nu
11. Transfer duș/cadă				☐ Da ☐ Nu
12. Locomoție: mers/scaun cu roțile/ mers în 4 membre/târâre				☐ Da ☐ Nu
13. Locomoție: urcat scări				☐ Da ☐ Nu
Total				
Comunicare				

14.Înțelegere				☐ Da ☐ Nu
15.Expresie				☐ Da ☐ Nu
Cogniție socială				
16.Interacțiune socială				☐ Da ☐ Nu
17.Rezolvarea problemelor				☐ Da ☐ Nu
18.Memorie				☐ Da ☐ Nu
Total				
WeeFIM® total				

Administrat de: _____ WeeFIM acreditat: ☐ Da ☐ Nu

Semnătură: _____ Data evaluării: _____

NIVELE WeeFIM®

FĂRĂ AJUTOR

7 Independentă completă (Prompt, În siguranță)

6 Independentă modificată (Dispozitiv)

AJUTOR – Dependentă modificată

5 Supraveghere

4 Asistentă minimă (subiectul = 75% sau mai mult)

3 Asistentă moderată (subiectul = 50% sau mai mult)

Ajutor – Dependentă completă

2 Asistentă maximă (subiectul = 25% – 49%)

1 Asistentă totală (subiectul = 0% – 24%)

Norme WeeFIM® pentru copiii de 3 până la 8 ani																			
Se aplică vârstelor (luni)	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6	7	7	7	8	8	8	9
	6	9	2	5	8	1	4	7	0	3	6	9	2	5	8	1	4	7	0
	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6	7	7	7	8	8	8	9	9
	9	2	5	8	1	4	7	0	3	6	9	2	5	8	1	4	7	0	3
Normă pentru vârstă (luni)	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6	7	7	7	8	8	8	9
	6	9	2	5	8	1	4	7	0	3	6	9	2	5	8	1	4	7	0
1 Mâncat	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7
2 Îngrijire personală	3	4	4	4	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7
3 Îmbăiere	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7
4 Îmbrăcare – Partea superioară	4	4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7
5 Îmbrăcare – Partea inferioară	4	4	4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7
6 Toaletare	4	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
7 Vezică	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7
8 Intestin	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Total Îngrijire personală	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5
	4	6	8	9	1	2	3	5	6	7	9	0	1	2	4	5	6	6	6
9 Transfer: Scaun/Scaun cu roțile	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
10 Transfer: Toaletă	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
11 Transfer duș/cadă	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7
12 Locomoție: mers/scaun cu roțile/ mers în 4 membre/târâre	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
13 Locomoție: urcat scări	5	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Total Mobilitate	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	9	0	0	1	1	2	3	3	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5
14 Comprehensiune	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	
15 Exprimare	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
16 Interacțiune socială	3	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	6	6	7	7	7
17 Rezolvare de probleme	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
18 Memorie	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7
Total Cogniție	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4	5	6	6	7	8	9	0	0	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5
Total Motor	6	6	6	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9
	3	6	8	0	2	4	6	8	0	1	3	5	6	7	9	0	1	1	1
Total Cognitiv	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4	5	6	6	7	8	9	0	0	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5
Total	8	9	9	9	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	4	6	9	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
						2	5	8	0	2	5	7	9	0	3	4	6	6	6

Sursa: Uniform Data System for Medical Rehabilitation. 1998, 2000. The WeeFIM Clinical System Guide, Versiunea 5.01. Buffalo: UDSMR.

CHESTIONAR C.H.A.Q. CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (copii 5-18 ani, peste 8 ani poate fi completat chiar de copil) – PENTRU EVALUAREA PERFORMANTELOR MOTORII

**CHESTIONAR DE EVALUARE A SĂNĂTĂȚII COPILULUI
(C.H.A.Q. CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE)**

NUMELE **PACIENTULUI:**
DATA **NAȘTERII:**
DATA:

Suntem interesați să aflăm cum afectează boala copilului dumneavoastră abilitatea acestuia de a funcționa în viața de zi cu zi. Va rugăm să adăugați orice comentarii considerați necesare. În întrebările următoare, vă rugăm să bifati răspunsul care descrie cel mai bine activitățile obișnuite ale copilului dumneavoastră ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ. NOTAȚI DOAR ACELE DIFICULTĂȚI SAU LIMITĂRI CARE SUNT CAUZATE DE BOALĂ.

1. ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE PERSONALĂ

Activitate	Fără dificultate	nicio Cu dificultate	oarecare Cu dificultate	multă Incapabilă	să Nu se aplică
Se îmbracă, inclusiv șireturi și nasturi	☐	☐	☐	☐	☐
Își șamponează părul	☐	☐	☐	☐	☐
Își scoate șosetele	☐	☐	☐	☐	☐
Își taie unghiile	☐	☐	☐	☐	☐

2. CAPACITATE DE A SE RIDICA

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Se ridică de pe scaun jos / podea	☐	☐	☐	☐	☐
Intră / iese din pat	☐	☐	☐	☐	☐

3. ALIMENTAȚIE

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Taie singur carne	☐	☐	☐	☐	☐
Ridică paharul la gură	☐	☐	☐	☐	☐
Deschide o cutie nouă de cereale	☐	☐	☐	☐	☐

4. MERS

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Mers afară pe teren plat	☐	☐	☐	☐	☐

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Urcă 5 trepte	o	o	o	o	o

5. IGIENĂ

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Se spală și usucă pe întreg corpul	o	o	o	o	o
Face baie – intrare / ieșire	o	o	o	o	o
Se așază / ridică de pe toaletă / oliță	o	o	o	o	o
Se spală pe dinți	o	o	o	o	o
Își perie / piaptână părul	o	o	o	o	o

6. CAPACITATEA DE A AJUNGE LA OBIECTE

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Atinge / coboară obiect greu de deasupra capului	o	o	o	o	o
Se apleacă să ridice obiecte de pe podea	o	o	o	o	o
Își trage puloverul peste cap	o	o	o	o	o
Își întoarce gâtul peste umăr	o	o	o	o	o

7. PRINDERE (GRIP)

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Scrie / măzgălește cu pix / creion	o	o	o	o	o
Deschide ușile mașinii	o	o	o	o	o
Deschide borcane (pre-deschise)	o	o	o	o	o
Deschide robinete	o	o	o	o	o
Împinge ușă + rotește mâner	o	o	o	o	o

8. ACTIVITĂȚI

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Face mici treburi / cumpărături	o	o	o	o	o
Intră / iese din mașină / autobuz școlar	o	o	o	o	o
Merge cu bicicleta / tricicleta	o	o	o	o	o
Face treburi casnice	o	o	o	o	o
Aleargă și se joacă	o	o	o	o	o

CHESTIONAR PedsQL (vârstă 8-12 ani) – PENTRU EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII

Nume Prenume Data

PedsQL**CHESTIONAR PENTRU COPIL (vârste 8-12 ani)****INSTRUCȚIUNI**

Pe pagina următoare se află o listă cu lucruri care ar putea fi o problemă pentru tine. Te rugăm să ne spui cât de mare a fost problema pentru tine în ultima LUNĂ, marcând cu un cerc:

0 dacă nu este niciodată o problemă

1 dacă este aproape niciodată o problemă

2 dacă este uneori o problemă

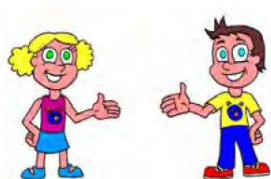
În ultima LUNĂ, cât de mare a fost această problemă pentru tine...

DESPRE SĂNĂTATEA ȘI ACTIVITĂȚILE MELE (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
1. Îmi este greu să merg mai mult de o stradă	0	1	2	3	4
2. Este dificil pentru mine să alerg	0	1	2	3	4
3. Îmi este greu să fac sport sau exerciții fizice	0	1	2	3	4
4. Îmi este greu să ridic ceva greu	0	1	2	3	4
5. Îmi este greu să fac baie sau duș singur/ă	0	1	2	3	4
6. Îmi este greu să fac treburi prin casă	0	1	2	3	4
7. Am dureri	0	1	2	3	4
8. Am energie puțină	0	1	2	3	4

DESPRE SENTIMENTELE MELE (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
1. Mă simt speriat/ă sau îmi este frică	0	1	2	3	4
2. Mă simt trist/ă	0	1	2	3	4
3. Mă simt furios/furioasă	0	1	2	3	4
4. Am probleme cu somnul	0	1	2	3	4
5. Îmi fac griji despre ce mi se va întâmpla	0	1	2	3	4

CUM MĂ ÎNȚELEG CU CEILALȚI (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
Am dificultăți în a mă înțelege cu alți copii	0	1	2	3	4
Alți copii nu vor să fie prieteni cu mine	0	1	2	3	4
3. Alți copii mă tachinează	0	1	2	3	4
Nu pot face lucruri pe care alți copii de vârsta mea le pot face	0	1	2	3	4
5. Îmi este greu să țin pasul când mă joc cu alți copii	0	1	2	3	4

DESPRE ȘCOALĂ (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
1. Îmi este greu să fiu atent/ă la ore	0	1	2	3	4
2. Uit lucruri	0	1	2	3	4
3. Am dificultăți în a ține pasul cu temele	0	1	2	3	4
4. Lipsesc de la școală pentru că nu mă simt bine	0	1	2	3	4
5. Lipsesc de la școală ca să merg la doctor sau la spital	0	1	2	3	4

SCALA APLES - PENTRU EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII**Versiunea pilot APLES pentru copii si parinti****a) Versiunea pilot APLES pentru copii (8-14 ani)****ID:****APLES Copii**

Dată:

Nume:

Prenume:

Data nașterii:

Bună!**Ce mai faci?**

Am dori să aflăm cum te simți și cum consideri tu că îți merge. De aceea te invităm să răspunzi la următoarele întrebări referitoare la viața ta în general, înălțimea ta, aspectul tău, statura ta și punctele tale forte, dificultățile și gândurile tale.

- *Te rugăm să citești fiecare întrebare cu atenție. Alege cerculețul care reprezintă cel mai bine răspunsul tău.*
- *Notă: Acesta nu este un examen! Nu există răspunsuri corecte sau greșite.*
- *Este important doar să răspunzi la FIECARE întrebare și să știm părerea ta.*

Așa**funcționează:****Exemplu:***Dacă te gândești la felul tău preferat de mâncare...*

Îmi place	Nu sunt deloc	Sunt oarecum	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare	Sunt complet de
înghețata.	acord	acord	acord	măsură	acord
	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă îți place enorm să mănânci înghețată, atunci ai marca căsuța pe care scrie „Sunt complet de acord”.

1. Cum te simți în legătură cu tine însuți

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Mă simt bine așa cum sunt.	☐		☐		☐		☐	☐
Atrag mereu atenția celorlalți din cauza corpului meu.	☐		☐		☐		☐	☐
Pot realiza mai mult decât ar crede alții.	☐		☐		☐		☐	☐
Mă consider prea gras / prea grasă.	☐		☐		☐		☐	☐
Sunt independent(ă) în viața de zi cu zi.	☐		☐		☐		☐	☐
Îmi place corpul meu.	☐		☐		☐		☐	☐
Cred că sunt ca ceilalți și doar arăt puțin diferit.	☐		☐		☐		☐	☐

2. Despre familia ta

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mea mică este o problemă mare pentru familia mea.	☐		☐		☐		☐	☐
Nu sunt tratat(ă) diferit față de ceilalți de către familia mea.	☐		☐		☐		☐	☐
Am voie să fac mai puține lucruri decât alți copii de vârsta mea.	☐		☐		☐		☐	☐
Familia mea ține cont de nevoile mele.	☐		☐		☐		☐	☐
Membrii familiei mele mă ajută în viața de zi cu zi.	☐		☐		☐		☐	☐
Din cauza staturii mele mici, familia mea are mai puțină încredere în mine.	☐		☐		☐		☐	☐
Sunt tratat(ă) destul de normal de către familia mea.	☐		☐		☐		☐	☐

3. Despre prietenii tăi

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii mei cred că statura mea mică este ceva normal.	☐		☐		☐		☐	☐
Nu primesc un tratament special din partea prietenilor.	☐		☐		☐		☐	☐
Prietenii mei țin cont de mine.	☐		☐		☐		☐	☐
Prietenii mei mă ajută.	☐		☐		☐		☐	☐
Prietenii mei iau apărarea mea.	☐		☐		☐		☐	☐

6. Despre tratamentul tău medical

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare măsură	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Am avut deja multe operații.	☐		☐		☐		☐	☐
Trebuie să merg des la doctor/terapeut.	☐		☐		☐		☐	☐
Trebuie să văd mulți doctori/terapeuți diferiți.	☐		☐		☐		☐	☐
Petrec prea mult timp la doctor/terapeut.	☐		☐		☐		☐	☐

7. Reacțiile străinilor față de tine

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare măsură	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt tratat(ă) de străini ca un copil obișnuit de vârsta mea.	☐		☐		☐		☐	☐
Străinii se holbează des la mine.	☐		☐		☐		☐	☐
Sunt dispus(ă) să răspund la întrebările străinilor despre statura mea mică.	☐		☐		☐		☐	☐
Reacțiile străinilor mă deranjează.	☐		☐		☐		☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama mea sau râd de mine.	☐		☐		☐		☐	☐
Dacă străinii se uită la mine, vorbesc cu ei.	☐		☐		☐		☐	☐
Am curajul să cer ajutorul străinilor.	☐		☐		☐		☐	☐
Atenția pe care mi-o acordă străinii din cauza staturii mele mici mă rănește.	☐		☐		☐		☐	☐
Mulți oameni nu sunt familiarizați cu statura mică.	☐		☐		☐		☐	☐
Sunt deschis(ă) față de străini.	☐		☐		☐		☐	☐



8. Lucruri care te ajută în viața de zi cu zi

	Nu deloc acord	sunt de Sunt de acord	oarecum Sunt acord	de Sunt de acord foarte mare măsură	în Sunt complet de acord
Cu ajutorul uneltelor mele pot să mă descurc singur(ă) în viața de zi cu zi (de ex. scăunel).	☐	☐	☐	☐	☐
Cu ajutorul dispozitivelor de sprijin pot să mă deplasez.	☐	☐	☐	☐	☐
Acasă, multe lucruri sunt adaptate la înălțimea mea (amenajări, mobilier).	☐	☐	☐	☐	☐

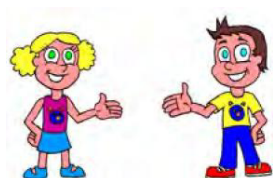
9. Despre corpul tău

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de de acord	oarecum Sunt acord	de Sunt de acord mare măsură	în Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Nu pot să alerg repede.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi este dificil să mă deplasez pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Pot să ajung la toate lucrurile.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt adesea în durere.	☐	☐	☐	☐	☐
Am diverse neplăceri fizice (de ex. îmi amorțesc picioarele).	☐	☐	☐	☐	☐
Am avut/am probleme fizice cu urechile.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi găsesc capul prea mare.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi place fața mea.	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

a) Versiunea pilot APLES pentru părinți (ai copiilor cu ACH cu vârste între 5 și 14 ani)

ID: APLES Părinți



Dată:

Nume:

Nume, prenume copil:

Data nașterii
copilului:**Dragă părinte,**

Am dori să aflăm cum se simte copilul dumneavoastră și cum îi merge în general.

De aceea, vă invităm să răspundeți la următoarele întrebări referitoare la viața copilului dumneavoastră în general, la înălțimea lui/ei, punctele forte, dificultățile și gândurile sale. Vă rugăm să citiți fiecare întrebare cu atenție. Alegeti cerculețul care se potrivește cel mai bine răspunsului dumneavoastră și marcați-l. Nu există răspunsuri corecte sau greșite. Este important să răspundeți la TOATE întrebările și să ne asigurăm că semnele dumneavoastră sunt vizibile.

Așa funcționează:**Exemplu:**

Dacă vă gândiți la felul de mâncare preferat al copilului dumneavoastră...

Dacă copilul dumneavoastră adoră să mănânce înghețată...	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de mare măsură	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilului meu îi place foarte mult să mănânce înghețată.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă copilul dumneavoastră adoră să mănânce înghețată, atunci ați marca căsuța pe care scrie „**Sunt complet de acord**”.

1. Despre copilul dumneavoastră

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt de acord	complet
Copilul meu se simte bine așa cum este.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu atrage des atenția asupra lui/ei din cauza corpului său.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu poate realiza mai mult decât cred ceilalți.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu se consideră prea gras / prea grasă.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu se descurcă singur(ă) în viața de zi cu zi.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilului meu îi place corpul său.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu crede că este ca ceilalți și doar arată puțin diferit.	☐		☐		☐		☐		☐

2. Despre familia dumneavoastră

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt de acord	complet
Statura mică a copilului meu este un subiect important în familia noastră.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu nu este tratat diferit față de ceilalți membri ai familiei.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu are voie să facă mai puține lucruri decât alți copii de vârsta lui/ei.	☐		☐		☐		☐		☐
Familia mea ține cont de nevoile mele.	☐		☐		☐		☐		☐
Membrii familiei noastre îmi ajută copilul în viața de zi cu zi.	☐		☐		☐		☐		☐
Din cauza staturii mici, avem mai puțină încredere în copilul nostru.	☐		☐		☐		☐		☐
Ne tratăm copilul într-un mod cât se poate de normal.	☐		☐		☐		☐		☐

3. Despre prieteni

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt de acord	complet
Prietenii copilului meu cred că statura lui/ei mică este ceva normal.	☐		☐		☐		☐		☐
Copilul meu nu primește un tratament special din partea prietenilor.	☐		☐		☐		☐		☐
Prietenii copilului meu țin cont de el/ea.	☐		☐		☐		☐		☐
Prietenii copilului meu îl/o ajută.	☐		☐		☐		☐		☐
Prietenii copilului meu îi iau apărarea.	☐		☐		☐		☐		☐
Prietenii copilului meu îl/o protejează.	☐		☐		☐		☐		☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii copilului meu cred că înălțimea și aspectul lui/ei sunt normale.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu are dificultăți în a-și găsi un prieten / o prietenă.	☐	☐	☐	☐		☐	

4. Despre timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	sunt de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu poate practica sporturile pe care și le dorește.	☐	☐	☐	☐	☐		☐	
În timpul liber copilul meu poate face ceea ce îi place.	☐	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu găsește haine care îi plac.	☐	☐	☐	☐	☐		☐	
Cumpărăturile sunt dificile pentru copilul meu (de ex. pentru că nu poate ajunge la unele lucruri).	☐	☐	☐	☐	☐		☐	

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mică a copilului meu este un subiect important la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu este tratat diferit la școală/grădiniță față de ceilalți copii.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu este tachinat sau luat în râs din cauza înălțimii lui/ei.	☐	☐	☐	☐		☐	
Alți copii de la școală/grădiniță îmi ajută copilul.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu este tratat cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu este susținut de profesorii săi.	☐	☐	☐	☐		☐	

6. Despre tratamentul medical

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu a avut deja multe intervenții chirurgicale.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu trebuie să meargă des la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu trebuie să vadă mulți doctori/terapeuți diferiți.	☐	☐	☐	☐		☐	
Copilul meu petrece prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐		☐	

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum Sunt acord	de Sunt de acord în mare măsură	foarte Sunt de acord	complet de acord
Copilul meu are neplăceri fizice (de ex. îi amorțesc picioarele).	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu a avut/are probleme fizice cu urechile.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu consideră că are capul prea mare.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi place fața sa.	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

Anexa 3**Versiunea APLES pentru testarea pe teren – pentru copii și părinți****a) Versiunea APLES pentru testarea pe teren pentru copii (8–14 ani)****ID: APLES Copii**

Dată:

Nume:

Prenume:

Data nașterii:

Bună!**Ce mai faci?**

Am dori să aflăm cum te simți și cum consideri tu că îți merge. De aceea te invităm să răspunzi la următoarele întrebări referitoare la viața ta în general, la înălțimea ta, aspectul tău, statura ta, precum și la punctele tale forte, dificultățile și gândurile tale.

- Te rugăm să citești fiecare întrebare cu atenție. Alege cerculețul care reprezintă cel mai bine răspunsul tău.
- Notă: Acesta nu este un examen! Nu există răspunsuri corecte sau greșite.
- Este doar important să răspunzi la FIECARE întrebare și să ne asigurăm că semnele tale sunt vizibile.

Așa funcționează:**Exemplu:**

Dacă te gândești la felul tău preferat de mâncare...

Dacă îți place enorm să mănânci înghețată... **Nu sunt deloc de acord** **Sunt oarecum de acord** **Sunt de acord** **Sunt foarte mare măsură de acord** **Sunt complet de acord**

Îmi place foarte mult să mănânc înghețată. ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Dacă îți place enorm să mănânci înghețată, ai marca căsuța pe care scrie „**Sunt complet de acord.**”

1. Cum te simți în legătură cu tine însuși

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Mă simt bine așa cum sunt.	☐		☐	☐		☐	☐
Atrag adesea atenția altora din cauza staturii mele mici.	☐		☐	☐		☐	☐
Pot realiza mai mult decât cred ceilalți.	☐		☐	☐		☐	☐
Mă consider prea greu / prea grea.	☐		☐	☐		☐	☐
Mă descurc singur(ă) în viața de zi cu zi.	☐		☐	☐		☐	☐
Îmi place corpul meu.	☐		☐	☐		☐	☐

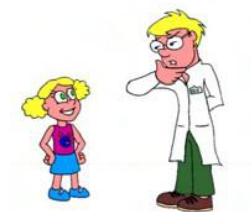
2. Despre familia ta

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	de	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mea mică este un subiect important în familia mea.	☐		☐	☐		☐	☐
Membrii familiei mele mă ajută în viața de zi cu zi.	☐		☐	☐		☐	☐
Din cauza staturii mele mici, familia mea are mai puțină încredere în mine.	☐		☐	☐		☐	☐
Sunt tratat(ă) destul de normal de familia mea.	☐		☐	☐		☐	☐



3. Cum este pentru tine să fii cu prietenii

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare măsură	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii mei cred că statura mea mică nu este nimic special.	☐	☐		☐	☐		☐
Nu sunt tratat(ă) diferit față de ceilalți de către prietenii mei.	☐	☐		☐	☐		☐
Prietenii mei țin cont de mine.	☐	☐		☐	☐		☐
Prietenii mei mă ajută.	☐	☐		☐	☐		☐
Prietenii mei îmi iau apărarea.	☐	☐		☐	☐		☐
Prietenii mei mă protejează.	☐	☐		☐	☐		☐
Prietenii mei cred că înălțimea și înfățișarea mea sunt destul de normale.	☐	☐		☐	☐		☐



4. Despre recreere și timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare măsură	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt capabil(ă) să practic sporturile pe care vreau să le fac.	☐	☐		☐	☐		☐
În timpul liber pot face activitățile care îmi plac.	☐	☐		☐	☐		☐
Găsesc haine care îmi plac.	☐	☐		☐	☐		☐
Cumpărăturile sunt dificile pentru mine (de ex. pentru că nu pot ajunge la unele lucruri).	☐	☐		☐	☐		☐
Petrec prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐		☐	☐		☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt de acord	oarecum de acord	Sunt de acord	de foarte mare măsură	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Alți copii de la școală/grădiniță mă ajută.	☐	☐		☐	☐		☐
Sunt tratat(ă) cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐		☐	☐		☐
Sunt susținut(ă) de profesorii mei.	☐	☐		☐	☐		☐

6. Reacțiile străinilor

	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în mare măsură	în foarte	Sunt de acord	complet
Sunt tratat(ă) de străini ca un copil obișnuit de vârstă mea.	☐		☐		☐		☐		☐	
Străinii fac adesea glume pe seama mea sau râd de mine.	☐		☐		☐		☐		☐	
Am curajul să cer ajutorul străinilor.	☐		☐		☐		☐		☐	
Atenția străinilor din cauza înălțimii mele mici mă deranjează.	☐		☐		☐		☐		☐	

7. Despre corpul tău

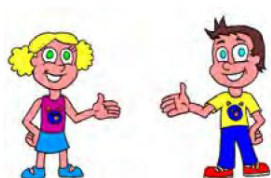
	Nu sunt de acord	deloc	Sunt de acord	oarecum	Sunt de acord	de	Sunt de acord în mare măsură	în foarte	Sunt de acord	complet
Forma și lungimea picioarelor mele îmi creează probleme.	☐		☐		☐		☐		☐	
Îmi este dificil să mă deplasez pe distanțe lungi.	☐		☐		☐		☐		☐	
Forma și lungimea brațelor mele îmi creează probleme.	☐		☐		☐		☐		☐	
Am neplăceri fizice (de ex. îmi amorțesc picioarele).	☐		☐		☐		☐		☐	
Consider că am capul prea mare.	☐		☐		☐		☐		☐	
Îmi place fața mea.	☐		☐		☐		☐		☐	

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

Îți mulțumim foarte mult pentru ajutor!

a) Versiunea APLES pentru testarea pe teren pentru părinți (ai copiilor cu ACH cu vârste între 5 și 14 ani)

ID: APLES Părinți



Data:

Nume:

Nume, prenume copil:

Data nașterii
copilului:

Dragă părinte,

Am dori să aflăm cum se simte copilul dumneavoastră și cum îi merge în general.

De aceea, vă invităm să răspundeți la următoarele întrebări referitoare la viața copilului dumneavoastră în general, la înălțimea lui/ei, punctele forte, dificultățile și gândurile sale. Vă rugăm să citiți fiecare întrebare cu atenție. Alegeți cerculețul care se potrivește cel mai bine răspunsului dumneavoastră și marcați-l. Nu există răspunsuri corecte sau greșite. Este important să răspundeți la TOATE întrebările și să ne asigurăm că semnele dumneavoastră sunt clare.

Așa funcționează:

Exemplu:

Dacă copilul dumneavoastră adoră să mănânce înghețată, atunci ați marca căsuța pe care scrie „Sunt complet de acord”.

1. Despre copilul dumneavoastră

	Nu deloc acord	sunt de	Sunt oarecum de acord	Sunt acord	de	Sunt de foarte mare acord	în	Sunt complet de acord
Copilul meu crede că este în regulă așa cum este.	☐		☐	☐		☐		☐
Copilul meu atrage adesea atenția celorlalți din cauza staturii sale mici.	☐		☐	☐		☐		☐
Copilul meu poate realiza mai mult decât cred ceilalți.	☐		☐	☐		☐		☐
Copilul meu se consideră prea greu / prea grea.	☐		☐	☐		☐		☐
Copilul meu se descurcă singur(ă) în viața de zi cu zi.	☐		☐	☐		☐		☐
Copilului meu îi place corpul său.	☐		☐	☐		☐		☐

2. Despre familia dumneavoastră

	Nu deloc acord	sunt de	Sunt oarecum de acord	Sunt acord	de	Sunt de foarte mare acord	în	Sunt complet de acord
Statura mică a copilului meu este un subiect important pentru familia noastră.	☐		☐	☐		☐		☐
Membrii familiei îl/o ajută pe copilul meu în activitățile zilnice.	☐		☐	☐		☐		☐
Din cauza staturii lui/ei mici, avem mai puțină încredere în copilul nostru.	☐		☐	☐		☐		☐
Ne tratăm copilul într-un mod cât se poate de normal.	☐		☐	☐		☐		☐

3. Despre prietenii copilului dumneavoastră

	Nu deloc acord	sunt de	Sunt oarecum de acord	Sunt acord	de	Sunt de foarte mare acord	în	Sunt complet de acord
Prietenii copilului meu cred că statura sa mică nu este nimic special.	☐		☐	☐		☐		☐
Copilul meu nu este tratat diferit de către prietenii săi.	☐		☐	☐		☐		☐
Prietenii copilului meu țin cont de el/ea.	☐		☐	☐		☐		☐
Prietenii copilului meu îl/o ajută.	☐		☐	☐		☐		☐
Prietenii copilului meu îi iau apărarea.	☐		☐	☐		☐		☐
Prietenii copilului meu îl/o protejează.	☐		☐	☐		☐		☐
Prietenii copilului meu consideră că înălțimea și aspectul lui/ei sunt destul de normale.	☐		☐	☐		☐		☐

4. Despre timpul liber

	Nu deloc acord	sunt de	Sunt de acord	oarecum Sunt acord	de	Sunt de foarte măsură	acord în mare	Sunt complet de acord
(de ex. circulație proastă în extremități).								
Copilul meu consideră că are capul prea mare.	☐		☐		☐		☐	☐
Copilului meu îi place fața sa.	☐		☐		☐		☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

ANEXA 2. Scorul extins pentru foramen magnum (eAFMS) în acondroplazie

	Scor	eAFMS
0	0	Aspect normal al joncțiunii cranio-cervicale
1	1	Îngustare ușoară a joncțiunii cranio-cervicale
2	2a	Îngustarea joncțiunii cranio-cervicale, care șterge semnalul LCR posterior de măduvă
	2b	Îngustarea joncțiunii cranio-cervicale, care șterge semnalul LCR posterior și anterior
	2c	Îngustarea joncțiunii cranio-cervicale, care șterge semnalul LCR circumferențial
3	3a	Remodelare (indentare vizibilă) a măduvei cervicale, semnalul LCR rămâne prezent
	3b	Remodelare (indentare vizibilă) a măduvei cervicale, semnalul LCR este șters
4	4a	Modificări mielopatice T2, semnalul LCR rămâne prezent
	4b	Modificări mielopatice T2, semnalul LCR este șters

LCR: lichid cefalorahidian
eAFMS – extended Achondroplasia Foramen Magnum Score

28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 390 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 391 cod (N03AX24): DCI CANNABIDIOLUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 391 cod (N03AX24): DCI CANNABIDIOLUM

I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

- tratament de adăugare în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- **pacienti adulti si copii cu vârsta de 2 ani și peste cu crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), rezistente la medicamente anticonvulsivante, în asociere cu clobazam,**

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienții cu valori serice ale transaminazelor hepatice de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN) și cu bilirubinemie de 2 ori mai mare decât LSVN.
- pacienți cu tulburări cardiovasculare semnificative

III. Tratament

Condiționare: soluție orală 100 mg/ml

Doza terapeutică și mod de administrare

Tratamentul cu Epidyolex trebuie inițiat și supravegheat de către medicii cu experiență în tratarea epilepsiei.

Doze

Pentru SLG și SD

Doza inițială recomandată de canabidiol este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), până la o doză maximă recomandată de 10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg/zi, până la doza maximă recomandată de 20 mg/kg/zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Recomandările privind doza pentru SLG, SD sunt prezentate rezumativ în tabelul următor:

Tabelul 1: Recomandări privind doza

SLG și SD		
Doza inițială – săptămâna 1	2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	
A doua săptămână	Doză de întreținere 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)
Stabilire treptată ulterioară, după caz (creștere în trepte)	Creștere în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	
Doza maximă recomandată	10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi)	12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg/zi)

Fiecare cutie de Epidyolex este furnizată împreună cu:

- Două seringi de 1 ml, cu gradații la fiecare 0,05 ml (fiecare gradație de 0,05 ml corespunde cu 5 mg canabidiol)
- Două seringi de 5 ml, cu gradații la fiecare 0,1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde cu 10 mg canabidiol)

Dacă doza calculată este de 100 mg (1 ml) sau mai mică, trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mică, de 1 ml.

Dacă doza calculată este depășește 100 mg (1 ml), trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mare, de 5 ml.

Doza calculată trebuie rotunjită la cea mai apropiată valoare gradată.

Perioada de tratament

Ajustare doze

Pentru a gestiona posibilele interacțiuni cu alte medicamente și necesitatea ajustărilor specifice ale dozelor de canabidiol sau ale medicamentelor administrate concomitent, schema terapeutică trebuie evaluată de un medic cu experiență în tratarea pacienților care utilizează concomitent medicamente antiepileptice (MAE) (vezi secțiunile „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” și „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”).

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, dozele omise nu trebuie compensate. Administrarea trebuie reluată conform schemei de tratament existente. În cazul omiterii dozelor mai mult de 7 zile, trebuie efectuată stabilirea treptată a dozei până la doza terapeutică.

Precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu canabidiol în tratamentul SLG, SD și CST nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta peste 55 ani pentru a se putea stabili dacă aceștia răspund sau nu în mod diferit față de pacienții mai tineri.

În general, alegerea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu prudență, începând de regulă cu cea mai mică valoare din intervalul de doze, ținând cont de frecvența mai mare a reducerii funcțiilor hepatice, renale sau cardiace, precum și de comorbidități sau de alte tratamente administrate concomitent.

Insuficiență renală

Canabidiolul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, fără ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienți cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște în ce măsură canabidiol este dializabil.

Insuficiență hepatică

Canabidiolul nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh). Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai reduse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Stabilirea treptată a dozei trebuie efectuată după cum se detaliază în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Insuficiență hepatică	Doza inițială Pentru SLG, SD	Doza de întreținere Pentru SLG și SD	Doza maximă recomandată Pentru SLG și SD
Moderată	1,25 mg/kg de două ori pe zi (2,5 mg/kg/zi)	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)
Severă	0,5 mg/kg de două ori pe zi (1 mg/kg/zi)	1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi)	2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi)*

Copii și adolescenți cu SLG și SD

Canabidiolul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 6 luni. Siguranța și eficacitatea canabidiol la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Administrare orală

Alimentele pot crește concentrațiile plasmatice de canabidiol și, prin urmare, acesta trebuie administrat cu consecvență cu sau fără alimente, inclusiv cu dieta ketogenă. Atunci când este administrat împreună cu alimente, trebuie avută în vedere o compoziție similară a alimentelor, dacă este posibil.

Se recomandă administrarea orală; cu toate acestea, dacă este necesar, sonda nazogastrică și gastrostoma pot reprezenta moduri acceptabile de administrare enterală.

Pot fi utilizate sonde nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de peste 50 cm, dar nu mai mare de 125 cm și cu diametrul de peste 5 FR, dar nu mai mare de 12 FR. Trebuie evitate sondele nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de 50 cm sau mai mică și cu diametrul de 5 FR sau mai mic. Pot fi utilizate sonde gastrice fabricate din silicon cu lungimea de 0,8-4 cm și cu diametrul de 12 FR-24 FR. Nu trebuie utilizate sonde fabricate din policlorură de vinil și poliuretan.

După administrare, sonda nazogastrică trebuie spălată cel puțin o dată cu apă la temperatura camerei. Dacă se administrează mai mult de un medicament, sonda trebuie spălată după fiecare medicament. Se recomandă ca volumul de spălare să fie de aproximativ 5 ori mai mare decât volumul de amorsare al sondei (cu minim 3 ml pentru sondele cele mai scurte/cele mai înguste și maxim 20 ml pentru sondele cele mai lungi/cele mai largi). Poate fi necesară modificarea volumului de spălare la pacienții cu restricție de lichide.

Sondele nazogastrice cu conexiuni ENFit® necesită utilizarea unor seringi compatibile ENFit și a unor adaptoare pentru flacoane. Pentru a maximiza precizia dozei, pentru dozele ≤ 1 ml trebuie utilizate seringi de 1 ml.

Afecțiune hepatocelulară

Canabidiolul poate determina creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (alaninaminotransferază [ALT] și/sau aspartataminotransferază [AST]), dependente de doză. Creșterile survin de regulă în primele două luni de la inițierea tratamentului; cu toate acestea, au existat cazuri observate pe o perioadă de până la 18 luni după inițierea tratamentului, mai ales la pacienții care utilizau concomitent valproat.

În studiile clinice, majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT au survenit la pacienți care utilizau concomitent valproat. De asemenea, utilizarea concomitentă de clobazam a crescut incidența valorilor crescute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, deși într-o măsură mai mică decât în cazul utilizării concomitente cu valproat. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării sau ajustarea dozelor de valproat sau ajustarea dozelor de clobazam în cazul în care survin creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

Creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în aproximativ două treimi din cazuri la oprirea administrării canabidiol sau la reducerea dozei de canabidiol și/sau de valproat administrat concomitent. În aproximativ o treime din cazuri, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în timpul continuării tratamentului cu canabidiol, fără reducerea dozei.

Pacienții cu valori serice inițiale ale transaminazelor hepatice peste LSVN au prezentat incidențe mai crescute ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor hepatice în timpul utilizării de canabidiol. La unii pacienți, un efect sinergic al tratamentului concomitent cu valproat asupra valorilor serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice a determinat un risc mai mare de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

În cadrul unui studiu necontrolat, efectuat la pacienți pentru o indicație diferită, non-epilepsie, 2 pacienți vârstnici au prezentat creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline de peste 2 ori LSVN, în asocieră cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Creșterile s-au remis după oprirea administrării canabidiol.

IV. Monitorizarea tratamentului

Monitorizare

În general, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN în prezența creșterii valorilor bilirubinemiei, fără o explicație alternativă, constituie un factor predictor important pentru afectare hepatică severă. Identificarea timpurie a valorilor serice crescute ale transaminazelor hepatice poate scădea riscul de evoluție gravă. Pacienții cu valori serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice, de peste 3 ori LSVN, sau cu creșteri ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN, trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului cu canabidiol.

Înainte de inițierea tratamentului cu canabidiol este necesară determinarea valorilor serice ale transaminazelor hepatice (ALT și AST) și ale bilirubinemiei totale.

Monitorizare de rutină

Valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 1 lună, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu canabidiol și ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice.

După modificări ale dozelor de canabidiol cu peste 10 mg/kg și zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Monitorizare intensificată

La pacienții cu valori serice inițiale crescute identificate ale ALT sau AST și la pacienții care utilizează concomitent valproat, valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 2 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu canabidiol, iar ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice. După modificări ale dozelor de canabidiol cu peste 10 mg/kg/zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Dacă un pacient prezintă semne sau simptome clinice care sugerează disfuncție hepatică, este necesară determinarea promptă a valorilor serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale, iar tratamentul cu canabidiol trebuie întrerupt sau oprit, după caz. Administrarea de canabidiol trebuie oprită la orice pacienți care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN și ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN. De asemenea, la pacienții cu creșteri susținute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 5 ori LSVN tratamentul trebuie oprit. Pacienții cu creșteri prelungite ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice trebuie evaluați pentru depistarea altor cauze posibile. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei oricărui medicament administrat concomitent despre care se cunoaște că afectează funcția hepatică (de exemplu valproat și clobazam).

Somnolență și sedare

Canabidiolul poate determina somnolență și sedare, care survin mai frecvent la începutul tratamentului și se pot diminua odată cu continuarea tratamentului. Incidența a fost mai crescută la pacienții tratați concomitent cu clobazam. Alte substanțe cu efect de deprimare a SNC, inclusiv alcoolul etilic, pot potența efectul de somnolență și sedare.

Frecvență crescută a crizelor epileptice

La fel ca în cazul altor MAE, în timpul tratamentului cu canabidiol poate surveni o creștere relevantă clinic a frecvenței crizelor epileptice, care poate necesita ajustarea dozei de canabidiol și/sau de MAE administrate concomitent sau oprirea administrării canabidiol, în cazul în care raportul beneficiu-risc este negativ. În cadrul studiilor clinice de fază III care au investigat SLD, SD și CST, frecvența observată de status epileptic a fost similară între grupurile tratate cu canabidiol și grupurile la care s-a administrat placebo.

Comportament suicidar și ideatie suicidară

La pacienții tratați cu MAE pentru mai multe indicații au fost raportate comportament suicidar și ideatie suicidară. O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu MAE, a relevat un risc ușor crescut de comportament suicidar și ideatie suicidară. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut în cazul canabidiol.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de comportament suicidal și idei suicidare și trebuie avută în vedere instituirea unui tratament adecvat. Pacienților și persoanelor care au grijă de pacienți trebuie să li se recomande să solicite un consult medical în cazul apariției oricăror semne de comportament suicidal și idei suicidare.

Scădere ponderală

Canabidiolul poate determina scădere ponderală sau diminuare a creșterii în greutate. La pacienții cu SLG, SD și CST, acest aspect a părut să fie asociat cu doza. În unele cazuri, scăderea ponderală a fost raportată ca eveniment advers. Scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală pot duce la o ușoară diminuare a creșterii în înălțime. Scăderea ponderală continuă/absența creșterii în greutate trebuie verificate periodic, pentru a evalua dacă tratamentul cu canabidiol trebuie continuat.

Excipienți cu efect cunoscut

Ulei de susan

Acest medicament conține ulei de susan rafinat care, rar, poate provoca reacții alergice severe.

Alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 0,0003 mg/ml, echivalent cu 0,0026 mg per fiecare doză maximă de Epidyolex (Epidyolex 12,5 mg/kg per fiecare doză (CST) pentru un adult cu greutatea de 70 kg). Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Etanol

Fiecare ml de Epidyolex conține etanol 79 mg, echivalent cu 10% v/v etanol anhidru, adică până la 691,3 mg etanol per fiecare doză unitară maximă de Epidyolex (12,5 mg/kg) pentru un adult cu greutatea de 70 kg (9,9 mg etanol/kg). Pentru un adult cu greutatea de 70 kg, această cantitate este echivalentă cu 17 ml bere sau 7 ml vin per fiecare doză.

Grupe de pacienți la care nu s-au efectuat studii

Pacienții cu tulburări cardiovasculare semnificative clinic nu au fost incluși în programul de dezvoltare clinică pentru indicația de CST.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune - pot fi consultate în RCP produs

Fertilitatea, sarcina și alăptarea – explicații în extenso pot fi consultate în RCP produs

Sarcina

Ca măsură de precauție, canabidiolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Deoarece canabidiolul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice și este probabil să treacă liber din plasmă în lapte, ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje .

Reacții adverse - pot fi consultate în RCP produs în detaliu

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse din studiile clinice
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie ^a Infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Scădere a valorii hemoglobinei Scădere a hematocritului
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Iritabilitate Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Frecvente	Somnolență ^a Letargie Crize epileptice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Frecvente	Diaree Vărsături Greață
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale AST Creștere a valorilor serice ale ALT Creștere a valorilor serice ale GGT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Creștere a creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie Oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală

^a Termeni grupați: **Pneumonie:** pneumonie, pneumonie cu virus sincițial respirator (VSR), pneumonie cu mycoplasme, pneumonie adenovirală, pneumonie virală, pneumonie de aspirație; **Somnolență:** somnolență, sedare.

Criterii de apreciere a eficacității tratamentului

Scaderea numărului de crize

Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic al cannabidiolului.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Dacă administrarea cannabidiol trebuie oprită, doza trebuie scăzută treptat. În studiile clinice, oprirea administrării cannabidiol s-a efectuat prin reducerea dozei cu aproximativ 10% pe zi, timp de 10 zile. Poate fi necesară o reducere mai lentă sau mai rapidă a dozei, conform indicațiilor clinice, la recomandarea medicului prescriptor.

VI. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicii în specialitatea neurologie și neurologie pediatrică și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medicul curant care a inițiat includerea în tratament la fiecare 6 luni.”

29. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 391 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 392 cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 392 cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM

I. Indicații terapeutice

- **Fenfluraminum** este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Dravet ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- pacienții diagnosticați cu sindrom Dravet cu vârsta ≥ 2 ani
- pacienți la care s-a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.

2. Criterii de excludere (reprezintă contraindicații):

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- hipertensiune arterială pulmonară.
- în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

III. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)

1. Doze

Fenfluraminum soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminei pentru sindromul Dravet diferă în funcție de utilizarea concomitentă a stiripentolului.

Copii (copii cu vârsta de 2 ani și peste) și pacienți adulți

Tabelul 1. Recomandări de dozaj pentru sindromul Dravet

	fără stiripentol	cu stiripentol
Doza inițială – prima săptămână	0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi)	
Ziua 7 – a doua săptămână	0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)	Doza de întreținere 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)
Ziua 14 – titrare suplimentară, după caz*	0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi)	Nu este cazul
Doza maximă recomandată	26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)	17 mg (8,6 mg de două ori pe zi, adică 4,0 ml de două ori pe zi)

* La pacienții care tolerează fenfluramina și necesită o reducere suplimentară a crizelor convulsive. La pacienții care necesită o titrare mai rapidă, doza poate fi crescută la fiecare 4 zile.

2. Mod de administrare:

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice și nazogastice disponibile în comerț. Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenă.

3. Grupe speciale de pacienți

- Pacienți cu insuficiență renală: nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu afectare a funcției renale tratați cu stiripentol.
- Pacienți cu insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) cărora nu li se administrează concomitent stiripentol, doza maximă pentru acești pacienți este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg. Nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Copii: siguranța și eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. Modalitatea de ajustare a dozelor (crestere, scadere, întrerupere)

- în asociere cu stiripentol doza de Fenfluraminum trebuie redusă, doza maximă fiind de 0.2mg/kg de două ori pe zi până la un maxim zilnic de 17 mg.
- reducerea dozei de fenfluramina poate fi necesară la unii pacienți la care se administrează Inhibitorii puternici al CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovaxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluramina poate fi luată în calcul la asocierea cu alți agenți serotoninerfici, dacă se suspectează sindromul serotonergic.
- creșterea dozei trebuie luată în calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- creșterea dozei trebuie luată în considerare la asocierea cu ciproheptadina (antagonist al receptorilor serotoninerfici)
- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale. **Întreruperea tratamentului** se face prin reducerea treptată a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.
- La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluramină trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminooxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotonergic

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală și hipertensiune arterială pulmonară

- Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze o ecocardiogramă pentru a se exclude cardiopatia valvulară sau hipertensiunea pulmonară, apoi la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

- Odată ce tratamentul este întrerupt, indiferent de motiv, trebuie efectuată o ecocardiografie la 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluramină. În cazul în care tratamentul este oprit din cauza cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale, se vor efectua monitorizarea și controlul adecvate în conformitate cu ghidurile locale pentru tratamentul cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale.
- În cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, se recomandă oprirea tratamentului cu fenfluramină.

2. Scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate

- Fenfluramina poate provoca scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate .
- Scăderea în greutate pare corelată cu doza. Creșterea în greutate s-a reluat la majoritatea subiecților în timp în condițiile continuării tratamentului. Se va supraveghea greutatea pacientului.
- O evaluare a profilului beneficiu/risc se va efectua înainte de inițierea tratamentului cu fenfluramină la pacienții cu antecedente de anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă.

3. Somnolență

- Fenfluramina poate provoca somnolență. Alți depresori ai sistemului nervos central, inclusiv alcoolul, ar putea potența somnolența indusă de fenfluramină.

4. Comportament și ideatie suicidară

- Fenfluramina a demonstrat un risc ușor crescut de comportament și ideatie suicidară. Pacienții și îngrijitorii pacienților trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar semne de ideatie suicidară sau comportament suicidar.

5. Sindrom serotoninergic

- Poate apărea, mai ales în condițiile utilizării concomitente a altor agenți serotoninergici (ISRS, ISRN, antidepressive triciclice sau triptani), a unor agenți care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau a unor antipsihotice. Se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special la momentul inițierii tratamentului și al creșterii dozei. Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Fenfluraminum și/sau alți agenți serotoninergici.

6. Creșterea frecvenței crizelor convulsive

- Poate necesita ajustarea dozei de fenfluramină și/sau a medicamentelor antiepileptice utilizate concomitent sau întreruperea utilizării fenfluraminei, în cazul în care profilul beneficiu/risc este negativ.

7. Ciproheptadina

- Ciproheptadina poate reduce eficacitatea fenfluraminei. În cazul în care se asociază ciproheptadina la tratamentul cu fenfluramină, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea crizelor convulsive.

8. Glaucom

- Fenfluramina poate provoca midriază și poate accelera instalarea glaucomului cu unghi închis. Se întrerupe tratamentul la pacienții cu o reducere acută a acuității vizuale. Se are în vedere întreruperea tratamentului în cazul apariției durerii oculare care nu poate fi atribuită altei etiologii.

9. Excipienți

Fenfluraminum conține parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215) și parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate), dioxid de sulf (E 220) care poate provoca

în cazuri rare reacții de hipersensibilitate și bronhospasm. Pacienții cu sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

VI. Monitorizarea tratamentului

Ecocardiograma se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

Greutatea pacientului trebuie monitorizată, fenfluramina putând provoca scăderea apetitului și scăderea în greutate.

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

- Scăderea frecvenței crizelor

VII. Criterii de întrerupere

1. O probabilitate mare de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicată de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluramină

2. Valvulopatiile cardiace

3. Sindromul serotoninergic

4. Reducerea acută a acuității vizuale

5. Glaucom cu unghi închis

VIII. Prescriptori

Medici cu specialitățile: neurologie pediatrică, neurologie adulți.

Program de Acces Controlat

- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezentului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:
 1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutatei la pacienții obezi;
 2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
- Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însoțite de documentul ce conține ID-ul PAC.
- Toate informațiile suplimentare sunt afișate pe site ANMDM: <https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/>

30. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 392 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 393 cod (N07XX18): DCI VUTRISIRANUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 393 cod (N07XX18): DCI VUTRISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicația terapeutică:

- **Vutrisiranum** este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2.**
- **Vutrisiranum** este un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă (siRNA) stabilizat chimic, care țintește în mod specific ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei variante și de tip sălbatic (TTR) și care este legat covalent de un ligand care conține trei resturi de N-acetilgalactozamină (GalNAc), pentru a permite livrarea siRNA către hepatocite.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

II.1 Criterii de includere în tratament

Inițierea tratamentului cu VUTRISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/si hematologie), prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competența oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu)

II.2 Criterii de excludere

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Siguranța și eficacitatea **Vutrisiranum** la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Tratament - Doze, condițiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de Vutrisiranum este de 25 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate la interval de 3 luni.

La pacienții tratați cu **Vutrisiranum** se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ, dar nu mai mult de 2500 UI până la 3000 UI vitamina A pe zi.

Decizia de a continua tratamentul la pacienții a căror boală progresează la neuropatie stadiul 3 trebuie luată exclusiv de medic, în funcție de evaluarea privind beneficiile și riscurile generale.

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, **Vutrisiranum** trebuie administrat imediat ce este posibil. Dozele trebuie administrate la interval de 3 luni, luând în calcul doza utilizată cel mai recent.

Mod de administrare

Vutrisiranum este destinat exclusiv administrării subcutanate.

Vutrisiranum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, pacient sau îngrijitor. Pacienții sau îngrijitorii pot injecta Vutrisiranum după ce un profesionist din domeniul sănătății i-a instruit cu privire la tehnica adecvată de injectare subcutanată.

Acest medicament este gata de utilizare și exclusiv pentru o singură utilizare.

Înainte de administrare, dacă a fost depozitată la rece, seringă preumplută trebuie lăsată să se încălzească, lăsând cutia la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute.

- Injecția subcutanată trebuie administrată în unul din următoarele locuri: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului. Dacă se efectuează în partea superioară a brațului, injecția trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către un îngrijitor. Vutrisiranum nu trebuie injectat în țesut cicatricial sau în zone înroșite, inflamate sau tumefiate.
- Dacă se injectează în abdomen, zona din jurul ombilicului trebuie evitată.

Durata tratamentului:

- Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului;

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- **Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară unde s-a inițiat acest tip de tratament.**
- Reducând concentrațiile serice de proteină transtiretină (TTR), tratamentul cu Vutrisiranum determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a valorilor normale trebuie corectate și **orice semne sau simptome oculare determinate de deficitul de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Vutrisiranum.**
- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari cât și cele prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Vutrisiranum, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Vutrisiranum, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea Vutrisiranum și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte și valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și readuse la valorile normale, înainte de

a se încerca conceperea. Valorile serice de vitamina A pot rămâne reduse timp de peste 12 luni de la administrarea ultimei doze de Vutrisiranum.

- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, terapia cu Vutrisiranum trebuie întreruptă. Nu se pot face recomandări privind continuarea sau întreruperea suplimentării vitaminei A în timpul primului trimestru al unei sarcini neplanificate. Dacă se continuă suplimentarea vitaminei A, doza zilnică nu trebuie să depășească 3000 UI pe zi, din cauza lipsei de date care să justifice dozele mai mari. Prin urmare, suplimentarea vitaminei A cu doze de 2500 UI până la 3000 UI pe zi trebuie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în trimestrul al treilea.
- Dacă gravida continuă terapia cu Vutrisiranum, nu se cunoaște dacă suplimentarea vitaminei A în cursul sarcinii este suficientă pentru a contracara deficitul de vitamina A. Cu toate acestea, este puțin probabil ca creșterea suplimentării vitaminei A cu doze de peste 3000 UI pe zi în timpul sarcinii să corecteze concentrațiile plasmatice de retinol, din cauza mecanismului de acțiune al Vutrisiranum și poate fi nocivă pentru mamă și făt.

VI. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinica universitară de Neurologie și/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.”

31. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 393 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 394 cod (R03DX11): DCI TEZEPELUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 394 cod (R03DX11): DCI TEZEPELUMABUM

I. Indicația terapeutică

Tezepelumab este indicat ca terapie adăugată de întreținere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu astm sever care este inadecvat controlat prin administrarea unor doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Vârsta 12 ani sau peste (adolescenți și adulți)
- Diagnostic de astm sever conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA)
- Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - tratament cu corticosteroizi în doză mare conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agoniști cu durată lungă de acțiune, cu tehnică inhalatorie și aderență la tratament confirmată de medicul curant
 - managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, etc) și al altor condiții (fumatul de țigarete sau vaping)
- Lipsa de control al astmului definită printr-unul din criteriile de mai jos:
 - 3 sau mai multe exacerbări ale astmului în anul anterior
 - necesitatea tratamentului cronic continuu sau intermitent cu corticosteroid oral pentru ameliorarea sau menținerea controlului astmului

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate/intoleranță la tezepelumab sau la unul din excipienți

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată este 210 mg tezepelumab administrată prin injecție subcutanată la fiecare 4 săptămâni. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă sau de prezența insuficienței hepatice sau renale.

2. Doza omisă

Dacă este omisă administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, pacientul poate relua administrarea dozei în ziua planificată de administrare. Dacă nu s-a observat că s-a omis doza până când a venit timpul pentru următoarea doză, atunci se administrează conform schemei. Nu trebuie administrată o doză dublă.

3. Durata terapiei

Tezepelumab este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Decizia de a continua tratamentul trebuie luată cel puțin anual, în funcție de nivelul de control al astmului (vezi monitorizare)

4. Mod de administrare

Tezepelumab se administrează sub formă de injecție subcutanată.

Un pacient își poate administra singur injecția sau persoana care îngrijește pacientul poate administra acest medicament după ce a fost instruit(ă) în legătură cu tehnica de injectare subcutanată. Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure o instruire adecvată privind pregătirea și administrarea Tezepelumab înainte de utilizare.

Tezepelumab trebuie injectat în coapsă sau în abdomen, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă un profesionist din domeniul sănătății sau o persoană care îngrijește pacientul administrează injecția, poate fi utilizată și partea superioară a brațului. Pacientul nu trebuie să își autoadministreze injecția în braț. Nu trebuie administrat prin injectare în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, care prezintă eritem sau indurații. Se recomandă alternarea locului de

administrare la fiecare injecție.

5. Reacții adverse

Reacțiile adverse frecvente (1-10%) observate în studiile clinice au fost: artralgia, faringita, erupție cutanată tranzitorie și reacție la locul de injectare (eritem, edem și/sau durere).

Reacțiile de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie, erupție cutanată tranzitorie) pot să apară după administrarea tezepelumab. Aceste reacții pot să apară la câteva ore de la administrare, dar în unele cazuri au un debut întârziat (adică în câteva zile). În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate grave (de exemplu, anafilaxie), administrarea tezepelumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat.

6. Atenționări și precauții de utilizare

a) Corticosteroizi. Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu corticosteroizi după inițierea tratamentului. Scăderea dozelor de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie să fie treptată și efectuată sub supravegherea unui medic.

b) Exacerbările astmatice pot apărea sub tratamentul cu tezepelumab. Ele vor fi tratate conform recomandărilor obișnuite și nu necesită întreruperea tratamentului cu tezepelumab. Tezepelumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul exacerbărilor acute ale astmului.

c) Infecții grave. Blocarea limfopoietinei stromale timice (TSLP) poate crește, teoretic, riscul de infecții grave. În studiile controlate cu placebo, nu a fost observată nicio creștere a numărului de cazuri de infecții grave cu tezepelumab. Ca o măsură de precauție totuși, pacienții cu infecții grave preexistente trebuie să fie tratați înainte de inițierea tratamentului cu tezepelumab. Dacă pacienții dezvoltă o infecție gravă în timpul tratamentului cu tezepelumab, terapia cu tezepelumab trebuie întreruptă până la vindecarea infecției.

d) Evenimente cardiace grave. Într-un studiu clinic pe termen lung s-a observat un dezechilibru numeric al evenimentelor adverse cardiace grave la pacienții tratați cu tezepelumab, comparativ cu placebo. Nu a fost stabilită nicio relație de cauzalitate între tezepelumab și aceste evenimente și nu a fost identificată o populație de pacienți cu risc de apariție a acestor evenimente. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele sau simptomele care sugerează un eveniment cardiac (de exemplu, durere toracică, dispnee, stare generală alterată, senzație de amețală sau leșin) și să solicite imediat asistență medicală dacă apar astfel de simptome. Dacă pacienții dezvoltă un eveniment cardiac grav în timpul tratamentului cu tezepelumab, terapia cu tezepelumab trebuie întreruptă până când evenimentul acut se stabilizează.

În prezent, nu există date privind reînceperea tratamentului la pacienții care dezvoltă un eveniment cardiac grav sau o infecție gravă.

e) Infecție parazitară (helmintică)

Limfopoietina stromală timică (TSLP) poate fi implicată în răspunsul imunologic la unele infecții helmintice. Pacienții cu infecții helmintice preexistente trebuie să fie tratați înainte de inițierea tratamentului cu tezepelumab. Dacă pacienții se infectează în timpul tratamentului și nu răspund la tratamentul antihelmintic, terapia cu tezepelumab trebuie întreruptă până la vindecarea infecției.

f) Sarcina

Nu există date sau există date limitate (mai puțin de 300 de cazuri de expunere în timpul sarcinii) privind utilizarea tezepelumab la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra reproducerii. Anticorpii umani de tip IgG, cum este tezepelumab, sunt transportați prin bariera placentară; prin urmare, tezepelumab poate fi transmis de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea tezepelumab în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul anticipat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

g) Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tezepelumab este excretat în lapte la om. Se știe că IgG umane sunt excretate în laptele matern în primele zile după naștere și scade la scurt timp după aceea, ajungând la concentrații mici; în consecință, nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat în această perioadă scurtă. Pentru această perioadă specifică, trebuie luată o decizie de oprire/întrerupere a tratamentului cu tezepelumab, ținând cont de beneficiul alăptării pentru sugar și de beneficiul tratamentului pentru femeie. Ulterior, tezepelumab poate fi utilizat în timpul alăptării dacă este necesar din punct de vedere clinic.

IV. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face inițial la 4 luni de la debutul tratamentului prin următorii parametri, prin comparație cu valorile preexistente tratamentului cu tezepelumab:

- Controlul simptomelor astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (vezi anexă)
- Frecvența exacerbărilor astmatice severe
- Funcția pulmonară (spirometrie)

Răspunsul favorabil complet constă în (toate criteriile):

- creșterea scorului ACT cu minim 3 puncte sau a scorului ACQ-6 cu minim 0,5
- absența exacerbărilor severe în ultimele 4 luni
- ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare

Răspunsul favorabil parțial constă în prezența unui singur criteriu din cele de mai sus

Răspunsul nefavorabil constă în absența tuturor criteriilor de mai sus și se poate asocia chiar și cu agravarea bolii.

Tratamentul va fi continuat doar la pacienții cu răspuns favorabil (complet sau parțial). Monitorizarea eficienței tratamentului folosind criteriile de mai sus va fi efectuată cel puțin semestrial, ideal la fiecare 3 luni.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicației medicale
- Decizia medicului curant de a întrerupe tratamentul în cazul unui efect absent (răspuns nefavorabil) sau considerat insuficient de către medicul curant, sau în cazul unor efecte adverse sau intoleranță la medicament

VI. Prescriptori

Medici din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică, pneumologie pediatrică, pediatrie

ANEXE

1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori (conform GINA)

Adulți și adolescenți (≥ 12 ani)			
Medicament	Doza zilnică măsurată (mcg)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (pMDI, particule standard, HFA)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (pMDI, particule fine, HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (pMDI, particule fine, HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI sau pMDI, particule standard, HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat (pMDI, particule standard, HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Mometazonă furoat (DPI)	depinde de dispozitiv		

2. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2 - 3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu				

Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări., fiind astfel între 5 și 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.

b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6®)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0	Niciodată
	1	Rareori
	2	De puține ori
	3	De câteva ori
	4	De multe ori
	5	De foarte multe ori
	6	Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-ați trezit dimineața?	0	Nu am avut simptome
	1	Simptome foarte slabe
	2	Simptome slabe
	3	Simptome moderate
	4	Simptome destul de grave
	5	Simptome grave
	6	Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0	Deloc limitat/ă
	1	Foarte puțin limitat/ă
	2	Puțin limitat/ă
	3	Moderat limitat/ă
	4	Foarte limitat/ă
	5	Extrem de limitat/ă
	6	Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0	Deloc

	1	Foarte puțină
	2	Puțină
	3	Moderată
	4	Destul de multă
	5	Multă
	6	Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0	Niciodată
	1	Rareori
	2	Puțin timp
	3	O perioadă moderată de timp
	4	Mult timp
	5	Cea mai mare parte din timp
	6	Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	0	Deloc
	1	1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	2	
	3	3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	4	
	5	5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	6	
		9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
		13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
		Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări.

Interpretare:

0.0-0.75 – total controlat

0.75-1.5 – parțial controlat

> 1.5 – necontrolat”

32. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 394 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 395 cod (S01LA09): DCI FARICIMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 395 cod (S01LA09): DCI FARICIMABUM

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost volum)

Faricimab este indicat la pacienții adulți cu diagnostic de:

- a) degenerescență maculară legată de vârstă- forma neovasculară/umedă (DMLVn), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)
- b) afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă);
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic

III. Criterii de Excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Pacienți cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienți cu inflamație intraoculară activă.

IV. Tratament

Doze și mod de administrare

Faricimab se administrează numai sub formă de injecții intravitreene și numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată de Faricimab este de 6 mg echivalent cu 0,05 ml soluție. Tratamentul este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive (primele 3 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni).

La 16 și/sau 20 de săptămâni de la inițierea tratamentului, pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient *tratamentul este personalizat* printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări.

- La pacienții *fără activitate a bolii*, trebuie luată în considerare administrarea faricimab la interval de 16 săptămâni (4 luni)
- La pacienții *cu activitate a bolii*, trebuie luat în considerare tratamentul la interval de 8 săptămâni (2 luni) sau 12 săptămâni (3 luni)
- În cazul modificării rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc
- Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 8 săptămâni între injecții

b. Afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injectare intravitreană la fiecare 4 săptămâni (lunar); pot fi necesare 3 sau mai multe injecții lunare consecutive.

Ulterior, *tratamentul este personalizat* printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări.

- Pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient, intervalul dintre administrări poate fi extins prin creșteri treptate de până la 4 săptămâni
- În cazul modificării rezultatelor vizuale și/sau anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc
- Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni și nu mai mult de 4 luni între injecții.

Mod de administrare

Seringa preumplută trebuie verificată vizual înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare și dacă acestea sunt prezente, seringă preumplută nu trebuie utilizată.

Fiecare seringă preumplută se utilizează exclusiv pentru tratamentul unui singur ochi. Seringă preumplută conține un surplus de soluție.

Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate. Injectarea întregului volum al seringii preumplute poate duce la supradozaj.

Pentru a elimina bulele de aer din seringă împreună cu volumul în exces de medicament, se va împinge lent tija pistonului până când marginea inferioară a acoperișului dopului din cauciuc să se alinieze cu gradația pentru doza de 0,05 ml. Acul pentru injectare dotat cu filtru (inclus în ambalaj) trebuie introdus la 3,5 - 4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreeană, în direcția centrului globului ocular, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de 0,05 ml se va injecta apoi lent; pentru injecțiile ulterioare se va utiliza o altă zonă sclerală.

După injectare, orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Durata tratamentului:

Acest medicament este indicat pentru tratamentul pe termen lung.

IV. Monitorizarea tratamentului

În perioada imediat ulterioară injectării intravitreene, pacienții trebuie monitorizați adecvat pentru o eventuală creștere a presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită/inflamație oculară (de exemplu, pierdere a vederii, durere oculară, roșeață oculară, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie întreruptă în cazul pacienților:

- Cu dezlipiri regmatogene de retină, perforații maculare în stadiul 3 sau 4, ruptură de retină. Tratamentul nu trebuie reluat decât după remediarea adecvată a acestora.
- Cu scăderi ale Acuității Vizuale Optim Corectate (AVOC) de ≥ 30 litere, comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale, corelate cu tratamentul. Tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de momentul programat pentru administrarea dozei următoare.
- Cu presiuni intraoculare de ≥ 30 mmHg.
- Ce prezintă hemoragie subretiniană implicând centrul foveei sau dacă dimensiunea hemoragiei este $\geq 50\%$ din aria leziunii totale.
- Care sunt planificați pentru efectuarea a unei intervenții chirurgicale intraoculare cu 28 de zile înainte sau în următoarele 28 de zile
- Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că pacientul nu obține niciun beneficiu prin continuarea tratamentului, administrarea trebuie întreruptă.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

În cazul omiterii sau administrării cu întârziere a unei doze, pacientul trebuie să fie reevaluat de medic la următoarea vizită disponibilă și să continue administrarea în funcție de decizia medicului.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la varstnici, pacienți cu insuficiența renală/hepatică.

Există doar o experiență limitată în tratamentul pacienților:

- cu DMLV, forma neovasculară (umedă) și OVR cu vârsta ≥ 85 ani
- cu EMD cu diabet tip 1 a căror valori HbA1c sunt de peste 10%
- cu retinopatie diabetică (RD) proliferativă cu risc crescut
- cu hipertensiune arterială ($\geq 140/90$ mmHg) și boală vasculară, la care se mențin intervale mai scurte de 8 săptămâni între administrări (Q8W)
- cu DMLV forma neovasculară (umedă), EMD și OVR cu infecții sistemice active.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravitreană cu faricimab.

Faricimab nu trebuie utilizat pe perioada sarcinii și alăptării cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește posibilul risc pentru făt.

Efecte secundare

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cataracta (10%), hemoragia conjunctivală (7%), dezlipirea de corp vitros (4%), creșterea PIO (4%), flocoanele intravitreene (4%), durerea oculară (3%) și ruptura epiteliului pigmentar al retinei (doar DMLV forma neovasculară (umedă)) (3%).

Cele mai grave reacții adverse au fost uveita (0,5%), endoftalmita (0,4%), vitrita (0,4%), ruptura de retină (0,2%), dzlipiere regmatogenă a retinei (0,1%) și cataracta traumatică (< 0,1%).

VI. Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul din specialitatea de oftalmologie.”

33. La anexa nr. 2, în tabel, pozițiile 16, 17 și 27 se modifică și vor avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
16	L040M	ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM ^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM ^{**1} , ETANERCEPTUM ^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM ^{**1} , INFLIXIMABUM ^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM ^{**1} , IXEKIZUMABUM ^{**1} , GUSELKUMABUM ^{**1} , RISANKIZUMABUM ^{**1Ω} ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM ^{**1Ω} , UPADACITINIBUM ^{**1} , APREMILASTUM ^{**1Ω}
17	L041M	SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM ^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM ^{**1} , ETANERCEPTUM ^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM ^{**1} , INFLIXIMABUM ^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM ^{**1} , IXEKIZUMABUM ^{**1Ω} ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM ^{**1Ω} , TOFACITINIBUM ^{**1Ω}
27	D11AH-L04AA	DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM ^{**1Ω} ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM ^{**1Ω} , UPADACITINIBUM (15 mg, 30 mg) ^{**1Ω} , ABROCITINIBUM ^{**1Ω}

34. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (entero-CT, entero-RMN, capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere în greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului), histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie); endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane, iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei avansate (biologice sau cu molecule de sinteză țintite):

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este

indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul avansat
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului).
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, tratamentul biologic, tratamentul cu molecule de sinteză țintite (nu corticoizii).

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

a. **Preparatele 5-ASA** (sulfasalazină-tb, mesalazină: tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii, cât și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. **Imunomodulatoarele:** Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

b. Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

c. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese/supurații perianale, exacerbari bacteriene suprastricturale).

IV. Tratamentul avansat (agenți biologici și molecule de sinteză țintite)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab – boală Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original), tofacitinib, upadacitinib, filgotinib.

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau 6-MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN).

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic).

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asocieră cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatele (Azathioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azathioprina 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 influximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru influximab.

NOTĂ

– **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat

răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de primă linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la severe active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional.
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.
- **Upadacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.
- **Filgotinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

• **Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:**

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
- copii cu greutatea $\geq$ 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 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 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

• **Infliximab - original și biosimilar**

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) – se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

• **Vedolizumab**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.
- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către

compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- **Ustekinumab** – boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original. Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- **Tofacitinib**

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9 g/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:
 - o cu vârsta de 65 de ani și peste;
 - o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
 - o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);
- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

- **Filgotinib**

- Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi, cu administrare pe cale orală, cu sau fără alimente. Comprimatele se recomandă a fi înghițite întregi.
- Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu filgotinib 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu filgotinib.
- Nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.
- Filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu există alternative de tratament adecvate la pacienții:
 - o cu vârsta de 65 ani și peste;
 - o cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi cei care fumează sau care au fumat o perioadă îndelungată);
 - o cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (afecțiuni maligne curente sau în antecedente).
- Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice (ciclosporină, tacrolimus), cu agenți biologici sau cu alți JAK inhibitori nu este recomandată.
- Tratamentul nu trebuie inițiat, sau trebuie întrerupt, la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, până la controlarea infecției.
- *Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). O doză de filgotinib 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.
- *Insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), nu se recomandă la acești pacienți.
- Tuberculoza activă sau infecțiile grave contraindică administrarea.
- Pacienții trebuie testați pentru TBC înainte de inițiere; la pacienții cu TBC latentă, tratamentul antimicrobian standard trebuie început înainte de administrarea de filgotinib.
- Dacă pacientul manifestă herpes zoster, tratamentul cu filgotinib trebuie întrerupt temporar până când episodul se rezolvă.
- Filgotinib este contraindicat în sarcină.

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
- **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
 - În schema de menținere *switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)* la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv).
 - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.
 - În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.

- Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumab** (original și biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o scădere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib**
 - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de-pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
 - Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nota bene!

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **Upadacitinib**

- Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
 - o doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie.
 - o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
 - o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă efecace.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
 - o O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
 - o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
 - o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă efecace.
- 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.

- **Filgotinib**

- Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 200 mg o dată pe zi. La adulții cu risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne, doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100 mg, o dată pe zi. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.
- *Pacienți vârstnici:* La pacienții cu colită ulcerativă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 200 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de inducție și de 100 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de întreținere. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă. Filgotinib nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, deoarece nu există date pentru această populație.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL; tratamentul poate fi reluat după ce NAN, NAL sau Hb revin peste aceste valori.
- Trebuie monitorizați parametrii lipidici și efectuat tratament conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se decela apariția semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții care au avut rezultat negativ la testul pentru TBC latentă înainte de începerea tratamentului cu filgotinib.

- Riscurile și beneficiile tratamentului cu filgotinib trebuie avute în vedere înainte de începerea tratamentului la pacienții cu un neoplasm malign cunoscut, cu excepția cancerului cutanat non-melanom (CCNM) tratat cu succes, sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu filgotinib la pacienții care dezvoltă un neoplasm malign. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care sunt expuși unui risc crescut de cancer cutanat.
- Utilizarea vaccinurilor vii în timpul sau imediat ulterior tratamentului cu filgotinib nu este recomandată.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti-TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs.

Evaluarea răspunsului la upadacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la filgotinib se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu filgotinib 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu filgotinib. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea compliancei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - o Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul anti-TNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - o Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF, sau anti-TNF/filgotinib pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului anti-TNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor (ultimele două variante doar pentru infliximab).
- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de anti-TNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

35. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**1^Ω, UPADACITINIB**1, APREMILASTUM**1^Ω modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1, RISANKIZUMABUMUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM**1^Ω, UPADACITINIBUM**1, APREMILASTUM**1^Ω**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP se pune pe baza tabloului clinic, biologic și imagistic, dar pentru a clasifica un pacient ca având artrită psoriazică se folosesc criteriile CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor sau picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (> 5 articulații dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2024, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 4 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță).

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ în mg/L.

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA \text{ (VAS în cm)} + PtPain \text{ (VAS în cm)} + PCR \text{ (mg/L)}$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;

- activitate moderată a bolii (MoDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $\text{DAPSA} > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu cel puțin 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai puțin de 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține o îmbunătățire de cel puțin 50% în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiei biologice sau sintetice tinite Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea unui tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice tinite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- VSH și/sau PCR cantitativ.
- BASDAI și/sau ASDAS, după caz, în formele cu AP predominant axiala.

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocați de IL-23 (guselkumabum, risankizumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienți cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii ($\text{DAPSA} > 14$), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin unul dintre următorii parametri:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau $\text{VSH} > 28 \text{ mm/h}$.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii

- remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 și/sau ASDAS $\geq$ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
 - pacienți cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni și/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată. Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold.

Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut testul QuantiFERON inițial negativ, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi testul QuantiFERON).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă

(hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri 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 medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), blocați de IL23 (guselkumab, risankizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **Adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **Certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **Etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **Golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **Infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **Secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

- **Ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
- **Guselkumabum:** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni, se utilizează la pacienții adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu DMARD. 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.
- **Risankizumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 150 mg, administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni (administrat sub formă de două injecții a câte 75 mg în seringă preumplută), se utilizează în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX) pentru tratamentul artritei psoriazice active la adulți cu răspuns inadecvat sau intoleranță la unul sau mai multe DMARD, cu adresabilitate pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor.
- **Tofacitinibum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.
- **Upadacitinibum:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Upadacitinib poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).
- **Apremilastum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigură tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. Apremilast poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDMARDs. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilast împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare), aceștia din urmă putând determina pierderea eficacității apremilastului. Pacienților care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;

- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/L;
- Indicele compozit DAPSA, după caz BASDAI/ ASDAS.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu ts-DMARDs (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$), după 6 luni de tratament. Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Pentru pacienți cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială. Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$, se recomandă schimbarea tratamentului biologic / sintetic ținând administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic ținând.

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale severe ireversibile periferice sau axiale (osificare) sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extra-musculoscheletale pot continua tratamentul chiar dacă scorul DAPSA este peste 14, cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului DAPSA cu cel puțin 50% față de evaluarea inițială (DAPSA50), respectiv dacă scorul ASDAS este peste 2,1 cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială;
- b) pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum, risankizumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei

terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa unui răspuns semnificativ la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schemă aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schemă de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schemă 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
- risankizumabum: două injecții a câte 75 mg în seringă preumplută la 12 săptămâni, când se obține remisiunea susținută se crește intervalul la 14 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 16 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinibum: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinibum: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilastum: 60 mg/zi – se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenții anti-TNFα pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinib: pacienți 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), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 10⁹ celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10⁹ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse majore cardiovasculare, infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-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 revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

36. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1^Ω ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM**1^Ω modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1^Ω ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM**1^Ω, TOFACITINIBUM**1^Ω**

I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestări extraarticulare (uveita acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boală inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondiloartrita axială radiografică (SpAax r), numită și spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 4 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfăcătoare.
- Sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.
- terapia biologică / sintetică țintită a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând

reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu SpAax (SpAax r/SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumab, ixekizumab) sau sintetic tintit (upadacitinb, tofacitinib):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează pe demonstrarea imagistică a sacroiliitei (IRM: cu semne de inflamație activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (calcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliită, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durată de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispare în repaus;
- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI ≥ 4 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și/sau ASDAS $\geq 2,1$ (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă). Conform recomandărilor ASAS/EULAR 2022 va fi întotdeauna preferată evaluarea activității bolii folosind 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 inflamație activă.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1- 4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS $\geq 3,5$ (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS $\geq 2,1$ și $< 3,5$ (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS $> 1,3$ și $< 2,1$ (boală cu activitate joasă);
- ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

- a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax nr și SpAax r (SA) numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
- b) sulfasalazina în formele cu manifestări periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
- c) răspuns inefficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-musculoscheletale reprezintă factori adiționali de severitate ce permit administrarea terapiei biologice cu anti-TNF α sau anti IL17 sau sintetice țintite la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 1,3 și 2,1.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice/ sintetice țintite

1. *Tuberculoza*

Înainte de inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold.

Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică/ sintetica țintită se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (testul QuantiFERON), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi testul QuantiFERON).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al 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 înainte de inițierii terapiei cu un agent biologic/ sintetic țintit 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 țintite 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 țintite 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 țintită 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 țintite medicul curant va utiliza recomandările în 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 țintite medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic/ sintetic țintit pe care îl consideră adecvat. Dacă există antecedente de uveită recurentă sau boală inflamatorie intestinală activă, este de obicei preferat un anticorp monoclonal antiTNF α . La pacienții cu manifestări semnificative de psoriazis pot fi preferați inhibitorii de IL-17. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic/ sintetic țintit cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SpAax:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).
2. certolizumabum pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).
3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr)
4. golimumabum: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii; se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).
5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

Blocanți de IL17 utilizați în SpAax:

1. secukinumabum: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de

300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).

2. ixekizumab (**face obiectul unui contract cost volum**): doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).

Terapia sintetică țintită utilizată în SpA ax:

1. upadacitinib (**face obiectul unui contract cost-volum**): doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina). Se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).
2. tofacitinib (**face obiectul unui contract cost-volum**): doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi, ~~oral~~ și este indicat în tratamentul pacienților adulți cu SA activă care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament convențional, cu aplicabilitate pentru pacienții cu forme axiale.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Secukinumab și ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea secukinumab sau ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- 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 revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

Nu se recomandă pe perioada tratamentului cu biologice sau cu inhibitori de JAK utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic/cu sintetic țintit

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de reducerea scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic/ sintetic țintit (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$, se recomandă schimbarea tratamentului biologic / sintetic țintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic țintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

- pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale de osificare sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extra-musculoscheletale) pot continua tratamentul dacă chiar dacă ASDAS este peste 2,1 cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială
- pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Atitudinea la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic/ sintetic țintit, se recomandă ca la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă, cu un scor ASDAS $\leq 1,3$ și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumabum pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși

intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 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
- upadacitinibum 15 mg se administrează 1 cp o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- tofacitinibum: 10 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice/ sintetice țintite 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 adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum (original sau biosimilar), golimumabum, infliximabum (original sau biosimilar), secukinumabum, ixekizumabum, upadacitinibum, tofacitinibum la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice/ sintetice țintite;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice/ sintetice țintite, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
- pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru upadacitinibum: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).
- pentru tofacitinibum: pacienți 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), 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 țintit 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 țintite 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 țintit .

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic/ sintetic țintit. 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 țintit 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 țintit, 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.”

37. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ

I. Urticarie cronică spontană – generalități

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5-1% din populația generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

II. Diagnostic

- a. Examenul clinic evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.
- b. Evaluarea severității bolii și a eficacității terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0-42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).
- c. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolescenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.
- d. Pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adevărul de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. Pe baza rezultatelor obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

III. Tratament

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

Tratamentul convențional sistemic

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația a doua. Conform ghidurilor actuale acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2-4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obține un răspuns satisfăcător se poate crește până la de 4 ori doza.

Tratamentul biologic (inovativ și biosimilar)

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 (inovativ pentru concentrația de 300 mg și inovativ și biosimilar pentru concentrația de 150 mg) este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenți (12-17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2-4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, (ce face în continuare obiectul unui contract cost volum pentru concentrația de 300 mg), se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată (1 x 300 mg sau 2 x 150 mg) la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, când se evaluează răspunsul la tratament. Se considera pacienți respondenți cei la care după 6 luni de tratament s-a obținut un scor UAS7 < 16 dar nu a ajuns la valoarea 0 și o scădere a scorului DLQI cu cel puțin 5 puncte față de momentul inițial. La acești pacienți, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodică la 6 luni. -Evaluarea va fi atât pentru eficacitate cât și pentru siguranță.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerare atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥ 16) după primele 6 luni de tratament cât și la cei complet respondenți (UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni).

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat (pentru forma de 150 mg recomandat în două locuri de injectare), la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

După întreruperea tratamentului (UAS7 ≥ 16 sau UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situația reapariției leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-inițiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienți adulți pct.4, adolescenți 12-17 ani pct.5).

IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană
și
- Scorul UAS7 ≥ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 ≥ 28
și
- DLQI ≥ 10
și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică
și
- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:
îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni
sau
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
sau
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

V. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12-17 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adolescenți (12-17 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană
și
- Scorul UAS7 $\geq$ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 $\geq$ 28
și
- cDLQI $\geq$ 10
și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică
și
- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni
sau
 - a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
sau
 - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (Anexa 5).

VI. Criterii de excludere:

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

Contraindicații absolute

1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:

1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

VII. Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7 $<$ 16 și a unui scor DLQI scăzut cu cel puțin 5 unități față de scorul inițial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7=0 și DLQI de 0-2. Reacțiile adverse se

monitorizează pe toată perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului.

VII. Prescriptori

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialitățile: alergologie și imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia în perioadele dintre evaluări dar nu poate face evaluarea sau prescripția din momentul evaluării.”

Anexa Nr. 1

Scorul UAS7

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

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 confluențe)	Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)

Interpretare

Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:

- UAS7 = 28–42, UCS severă, prurit intens și >50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluențe de papule
- UAS7 = 16–27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 7–15, UCS ușoară, prurit ușor și până în 20 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 1–6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 în 24 de ore
- UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile

UAS7 ≥ 16 și angioedem sau UAS7 ≥ 28 reprezintă CSU forma severă.

Anexa Nr. 2**SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Nume pacient:

Semnatura pacient:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Nume si parafa medic:

Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele de **relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

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

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?
Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratatamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

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

Anexa Nr. 3**Fișa inițială de evaluare și monitorizare a pacientului adult și adolescent (12 -17 ani) cu
Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic****DATE GENERALE****Pacient:**

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ _ / _ _ / _ _ _ _

CNP: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant alergolog/dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC UCS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de UCS: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

II. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse), ineficiență etc.)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

IV. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

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

	La inițierea 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 autenticată prin semnătura și parafa medicului curant alergolog/dermatolog.

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
IgE seric total			
Proteina C reactivă (CRP)			
ATPO			
Alte date de laborator semnificative			

VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE ☐ CONTINUARE ☐

Agent biologic (DC) (DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la fiecare 6 luni			

VII. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Excelentă ☐ Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

VIII. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Urticarie. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Urticarie și a pacienților care au terapie convențională sistemică din momentul începerii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul alergolog/dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la șase luni de la începerea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 4**Declarație de consimțământ pacient adult****DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiei administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

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

☐ (pentru pacienți)

Declar pe proprie răspundere că la momentul începerii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: __/__/____

Anexa Nr. 5**Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric****CONSIMȚĂMÂNT PACIENT****Copilul****CNP copil:** **Subsemnații****CNP:** **CNP:**

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

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

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

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

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru pacienți)

Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

Data

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)
(facultativ)

Semnătura și parafa medicului

.....

38. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 Dabigatranum etexilatum 110 mg si 150 mg Edoxabanum 30 mg si 60 mg 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 Edoxabanum 30 mg si 60 mg Rivaroxabanum 10 mg, 15 mg si 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilatum 110 mg 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 și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II).	Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor: – insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) – 1 punct – hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv – 1 punct – vârsta ≥ 75 de ani – 2 puncte – diabet zaharat (glicemie „a jeun” peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) – 1 punct

	– antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism – 2 puncte – istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) – 1 punct – vârsta între 65 – 74 ani – 1 punct – sex feminin – 1 punct NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 1 la bărbați sau ≥ 2 la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.
Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	Pacienții adulți cu: – tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută; – embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută; – tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor; – embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și 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: a) vârsta ≥ 65 ani; ȘI 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; SAU a) vârsta < 65 ani; ȘI b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15-60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună). 2. pacienți cu boală arterială periferică:

	– antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare; SAU – antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice; SAU – antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă ($\geq 50\%$), confirmată prin ultrasonografie/angiografie SAU – antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă ($\geq 50\%$), de artera carotida, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.
--	--

III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia “punte” cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);

- Sarcina si alaptare;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativa din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durata

Indicatie	Apixabanum	Dabigatranum etexilat	Edoxabanum	Rivaroxabanum
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	– 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi – 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu cel puțin 2 din următoarele caracteristici: 1) vârsta ≥ 80 de ani; 2) greutate corporală sub 60 kg; 3) creatinina serică ≥ 1.5 mg/dl – Tratament de lungă durată	– 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi – 110 mg (1 capsula de 110 mg) de două ori pe zi la pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil – Tratament de lungă durată	– 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi – 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. – Tratament de lungă durată	– 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi – 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) – Tratament de lungă durată
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	– 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni. - 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	-	– 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulate parenterale timp de cel puțin 5 zile. – 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-	– Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni; – Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție

	comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.		29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cat si pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.	chirurgicală majoră sau traumă recentă); – 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; – La pacienții cu risc mare de recidivă pentru TVP sau EP, după estimarea atentă a balanței față de riscul hemoragic, extinderea duratei de anticoagulare orală se poate face dincolo de 6 luni, doza recomandată în această situație fiind de 10 mg (1 comprimat) o dată pe zi – 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 pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o	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	– 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. – Tratamentul trebuie inițiat cu o	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și

intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	timp de 10 până la 14 de zile	singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.		continuată timp de 2 săptămâni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)	-	-	-	- 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi, în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75-100 mg - Tratament de lungă durată

VI. Monitorizarea tratamentului:

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sau la pacienții cu clearance de creatinină < 60 ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.
- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.
- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporara sau permanentă) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.
- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, testele specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.
- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.
- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

VII. Prescriptori

Indicație	Prescriptori
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

”

39. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω, UPADACITINIBUM (15 mg, 30 mg)**1Ω, ABROCITINIBUM**1Ω**

1. Dermatita atopica (D.A.) este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10-25% la copii și 9,49% la adulți.

D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

2. Scoruri și Clasificare

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

Dermatita atopică:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-50
- forma severă SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD
- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI, CDLQI sau IDLQI (vezi anexa 1).
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sau inhibitori de Janus Kinază (JAK) sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. formă moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, Ag.HBs, Ac anti HVC, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară (opțional copii 6 luni-11 ani). La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidență. Pentru terapiile cu JAK inhibitori este

obligatoriu avizul medicului pneumolog de la inițiere. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative sau al pacienților la risc așa după cum reiese din protocol și rezumatul caracteristicilor produsului este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

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

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab— este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice formă moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

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

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

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecții de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg

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

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

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6-11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

* La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant

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

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

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 luni-5 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni-5 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
5 kg până la mai puțin de 15 kg	200 mg (o injecție de 200 mg)	200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
15 kg până la mai puțin de 30 kg	300 mg (o injecție de 300 mg)	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)

Dupilumab poate fi utilizat în asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci când nu există contraindicații, cu inhibitori topici de calcineurina. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile în România

Baricitinib - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Adulți-peste 18 ani

Indicație terapeutică: adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 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 Baricitinib (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venoase 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.

Upadacitinib – este un inhibitor selectiv și reversibil al Janus kinazei 1 (JAK1). Inhibarea JAK1 cu upadacitinib reduce semnalizarea multor mediatori care determină semnele și simptomele dermatitei atopice. Upadacitinib trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, cu sau fără alimente și poate fi administrat în orice moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate pentru a se asigura că întreaga doză este administrată corect. Aproximativ 90% din upadacitinib din circulația sistemică este eliminată în 24 de ore de la administrare (în intervalul de doze evaluate în studiile clinice). Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru semne și simptome de reacții adverse. Pacienții care dezvoltă reacții adverse trebuie să primească tratament adecvat.

Adulți-peste 18 ani

1. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta sub 65 de ani** care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

- Se inițiază tratamentul cu Upadacitinib 15 mg sau 30 mg o dată pe zi, în funcție de prezentarea fiecărui pacient.
 - a) O doză de 30 mg pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu activitate crescută a bolii.
 - b) O doză de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 15 mg o dată pe zi
- Se întrerupe tratamentul cu Upadacitinib dacă nu se obține un răspuns adecvat cu doza de 30 mg.
- Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

2. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta mai mare sau egală de 65 de ani sau considerați la risc conform prospectului produsului** care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, doza recomandată de Upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi. **Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea Upadacitinib (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.**

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani

Indicație terapeutică: pacienți pediatrici cu vârsta între 12-17 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de Upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi. Dacă nu se obține un răspuns adecvat, se poate lua în considerare creșterea dozei la 30 mg o dată pe zi. Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

Alte categorii de pacienți aflați în zona de risc pentru utilizarea Upadacitinib:

- Doză de 15 mg este recomandată la pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignitate
- Doză de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată la pacienții cu încărcătură mare a bolii care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și malignitate sau la pacienții cu un răspuns inadecvat la 15 mg o dată pe zi, numai cu avizul medicului de specialitate.
- Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară 15 până la < 30 ml/min/1,73 m²), doza recomandată de Upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).
- Upadacitinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²)
- Doza recomandată de Upadacitinib la pacienții cărora li se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4 este de 15 mg o dată pe zi

Abrocitinib - este un inhibitor al Janus kinazei 1 (JAK 1). Inhibarea JAK1 cu abrocitinib reduce semnalizarea multor mediatorii care determină semnele și simptomele dermatitei atopice. Abrocitinib se prezintă sub formă de comprimate filmate de 50 mg, 100 mg respectiv 200 mg. Acest medicament trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, cu sau fără alimente. La pacienții care manifestă greață, administrarea comprimatelor împreună cu alimente poate ameliora greața. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste metode nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice. Abrocitinib poate fi administrat cu sau fără terapii topice medicamentoase pentru dermatita atopică. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru semne și simptome de reacții adverse. Pacienții care dezvoltă reacții adverse trebuie să primească tratament adecvat.

Adulți-peste 18 ani

Abrocitinib este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

1. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta sub 65 de ani** care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.
 - Se inițiază tratamentul cu Abrocitinib 100 mg sau 200 mg o dată pe zi, în funcție de prezentarea fiecărui pacient.
 - a. doză de 200 mg pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu activitate crescută a bolii.
 - b. doza de 200 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 100 mg o dată pe zi
 - Se întrerupe tratamentul cu Abrocitinib dacă nu se obține un răspuns adecvat cu doza de 200 mg conform calendarului de evaluare al protocolului.
 - Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.
2. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta mai mare sau egală de 65 de ani sau considerați la risc conform prospectului produsului** care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, doza recomandată de Abrocitinib este de 100 mg o dată pe zi. Dacă pacientul nu răspunde în mod corespunzător la doza de 100 mg administrată o dată pe zi, aceasta poate fi crescută la 200 mg, administrată o dată pe zi dar numai după o evaluare corectă a raportului risc/beneficiu. Pentru tratamentul de întreținere, trebuie luată în considerare cea mai scăzută doză eficientă. **Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea Abrocitinib (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.**

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani

Indicație terapeutică: pacienți pediatriци cu vârsta între 12-17 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de Abrocitinib este de 100 mg o dată pe zi sau de 200 mg o dată pe zi.. Dacă nu se obține un răspuns adecvat cu doza de 100 mg o dată pe zi, se poate lua în considerare creșterea dozei la 200 mg o dată pe zi. Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

Categorii de pacienți aflați în zona de risc pentru utilizarea Abrocitinib:

- Insuficiență renală
 - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, adică cu rata estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) de, 60 până la < 90 ml/minut.
 - la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e de, 30 până la < 60 ml/minut), doza recomandată de abrocitinib trebuie redusă la jumătate, la 100 mg sau 50 mg, administrată o dată pe zi.
 - la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/minut), doza de inițiere recomandată este de 50 mg administrată o dată pe zi. Doza maximă zilnică este de 100 mg.
- Insuficiență hepatică
 - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B).
 - Abrocitinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C)
- Doză de inițiere de 100 mg, administrată o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne (vezi pct. 4.4). Dacă pacientul nu răspunde în mod

corespunzător la doza de 100 mg administrată o dată pe zi, aceasta poate fi crescută la 200 mg, administrată o dată pe zi.

- La pacienții cărora li se administrează inhibitori duali puternici ai CYP2C19 și inhibitori moderați ai CYP2C9, sau inhibitori puternici ai CYP2C19 în monoterapie (de exemplu, fluvoxamină, fluconazol, fluoxetină și ticlopidină), doza recomandată trebuie să fie redusă la jumătate, la 100 mg sau la 50 mg, administrată o dată pe zi.
- Nu este recomandat tratamentul concomitent cu inductori moderați sau puternici ai enzimelor CYP2C19/CYP2C9 (de exemplu, rifampicină, apalutamidă, efavirenz, enzalutamidă, fenitoină)
- La pacienții cărora li se administrează medicamente care reduc aciditatea gastrică (de exemplu, antiacide, inhibitori ai pompei de protoni și antagoniști ai receptorilor H₂), trebuie luată în considerare doza de 200 mg de abrocitinib, o dată pe zi.

a) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

- pacientul suferă de dermatita atopică (forma moderat-severa (SCORAD $\geq$ 25)
- și**
- DLQI $\geq$ 10
- și**
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și**
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**
 - îmbunătățirea scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - corticoterapie sistemică
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu banda îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)
- sau**
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau**
- pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau**
- sunt cu o boală cu recadere rapidă

Nota:

pentru următoarele categorii de pacienți:

- A. cu afecțiuni CV,**
- B. cu tromboze venose sau risc de embolie,**
- C. cu afecțiuni onco-hematologice**
- D. cu infecții severe,**
- E. marii fumători**
- F. 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 11-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/JAK inhibitori:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD $\geq$ 25)
- și**
- cDLQI $\geq$ 10
- și**
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

c) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-11 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma-severa (SCORAD > 50)
- și**
- cDLQI $\geq$ 10
- și**
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

d) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni-5 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica forma severa (SCORAD >50)
- și**
- IDLQI $\geq$ 10
- și**
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

7. Consimțământul pacientului

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

8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

- vârsta sub 18 ani
- pacienți cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de $0,5 \times 10^9$ celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1×10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mica de 8 g/dl
- pacienți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut
-

Pentru tratamentul cu upadacitinibum:

- vârsta sub 12 ani
- pacienți cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de $0,5 \times 10^9$ celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1×10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mica de 8 g/dl
- pacienți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Pentru tratamentul cu abrocitinibum:

- vârsta sub 12 ani
- pacienți cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de $0,5 \times 10^9$ celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1×10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mică de 8 g/dl
- pacienți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice/JAK inhibitori.

Contraindicații absolute (se vor exclude) :

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

Contraindicații relative:

- Sarcina și alăptare
- Infecții parazitare (Helminth)
- Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
- Afecțiuni însoțite de eozinofilie
- Infecție HIV sau SIDA
- Afecțiuni maligne sau premaligne
- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- Conjunctivită și cheratită
- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
- Hepatită virală cu virus B sau C
- Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
- Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI/iDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice (0, 3, 6 și apoi din 6 în 6 luni) nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată imediat în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală, vaccinare 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:

- evaluare pre-tratament
- evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
- evaluarea siguranței terapeutice și prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.
- monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiții:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab) (obligatoriu pentru JAK inhibitori)
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree , , electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară (opțional copii 6 luni-11 ani)
Alte date de laborator semnificative	- dupa caz

*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

2. Evaluarea siguranței terapeutice si a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI reduce
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE , LDH
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/iDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE , LDH
Urina	Analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz

4. Monitorizarea mentinerii țintei terapeutice și a siguranței 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/iDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	la fiecare 6 luni
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 tuberculeic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab) (obligatorie pentru JAK inhibitori)	Dupa primele 12 luni pentru pacienții tratați cu JAK inhibitori care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual (opțional copii 6 luni-11 ani)
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz	dupa caz

*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național 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 adulți

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 viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

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

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpi**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

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

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

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

Severitatea dermatitei

În ultima săptămână, **cat de severa** credeti ca

a fost dermatita copilului dvs? : ex: cat de rosie, cu scuame, inflamata sau extinsa

Foarte severa

☐

Severa

☐

Medie

☐

Usoara

☐

Fara manifestari

**Indicele de calitate a vietii**

- | | | |
|--|---------------------------------|--------------------------|
| 1. In ultima saptamana, cat de mult a avut copilul dvs. mancarime si s-a scarpinat? | Permanent | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |
| | Deloc | ☐ |
| 2. In ultima saptamana, care a fost dispozitia copilului dvs.? | A plans mereu, foarte capricios | ☐ |
| | Foarte iritabil | ☐ |
| | Usor iritabil | ☐ |
| | Fericit | ☐ |
| 3. In ultima saptamana, aproximativ cat timp a durat, in medie, sa adormiti copilul in fiecare seara? | Mai mult de 2 ore | ☐ |
| | 1 - 2 ore | ☐ |
| | 15min - 1 ora | ☐ |
| | 0-15min | ☐ |
| 4. In ultima saptamana, care a fost in medie timpul total in care somnul de noapte al copilului a fost perturbat in fiecare noapte? | 5 ore sau mai mult | ☐ |
| | 3 - 4 ore | ☐ |
| | 1 - 2 ore | ☐ |
| | Mai putin de o ora | ☐ |
| 5. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a deranjat la joc sau inot? | Foarte mult | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |
| | Deloc | ☐ |
| 6. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a impiedicat sa participe sau sa se bucure de alte activitati in familie? | Foarte mult | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |
| | Deloc | ☐ |
| 7. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. pe durata meselor , din cauza eczemei? | Foarte mult | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |
| | Deloc | ☐ |
| 8. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. din cauza tratamentului? | Foarte mult | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |
| | Deloc | ☐ |
| 9. In ultima saptamana, eczema copilului dvs a facut ca imbracatul si dezbracatul copilului sa fie neplacute? | Foarte mult | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |
| | Deloc | ☐ |
| 10. In ultima saptamana, cat de mult a fost o problema in timpul imbaierii faptul ca are eczema copilul dv ? | Foarte mult | ☐ |
| | Mult | ☐ |
| | Putin | ☐ |

Deloc



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

Interpretarea scorului:

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

Anexa nr. 2

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiei administrate, inclusiv într-o eventuala sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

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

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Data: __/__/____

Semnătura și parafa medic:

Anexa nr. 3**Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric****CONSIMȚĂMÂNT PACIENT****Copilul****CNP copil:** **Subsemnații****CNP:** **CNP:**

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

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

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

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

| ☐ (pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)
(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

Anexa nr. 4**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			

Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

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

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei decât dacă sunt de intensitate extremă.

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 și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

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

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

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUȘ:INIȚIERE | ☐**Medicament (denumire comercială) (DCI)**

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:Buna | ☐ Necorespunzătoare | ☐**XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. și a unui pacient care are terapie conventională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultatie, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 5

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6 luni-11 ani cu DA forma severa și 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 nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon aparținător legal

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			

Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

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

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

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

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

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

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

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE** | ☐**Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

	Interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA 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 puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:Buna | ☐ Necorespunzătoare | ☐**XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. și a unui pacient care are terapie conventionala sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultatie, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 6**Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika**

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

- (1) Prurit
- (2) Morfologia și distribuția tipică:
 - Lichenificare flexurală la adulți
 - Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii
- (3) Dermatită cronică sau cu recăderi
- (4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

- (1) Xeroza
- (2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
- (3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate
- (4) IgE seric crescut
- (5) Vârsta precoce a debutului
- (6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
- (7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
- (8) Eczema mamelonară
- (9) Cheilită
- (10) Conjunctivită recurentă
- (11) Pliul infraorbital Dennie -Morgan
- (12) Keratoconus
- (13) Cataractă subcapsulară anterioară
- (14) Pigmentare periorbitală
- (15) Paloare facială, eritem facial
- (16) Pitiriazis alb
- (17) Pliuri anterioare ale gâtului
- (18) Prurit indus de hipersudorație
- (19) Intoleranță la lână și solvenți lipidici
- (20) Dermatita folliculară
- (21) Intoleranță alimentară
- (22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
- (23) Dermografism alb și albire întârziată.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro

Relații cu publicul: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78/79/83.

Pentru publicări, încărcăți actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro>, secțiunea Publicări.

