ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 824 din 10 iulie 2026

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 1.313 din 14 iulie 2026

ORDIN

privind modificarea 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. 824R din 10.07.2026 al Direcției generale asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 8.026 din 14.07.2026 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, interimar, 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 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, interimar,
Stela Firu,
secretar de stat

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

*) Ordinul nr. 824/1.313/2026 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 586 din 17 iulie 2026 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXĂ

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

1. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Indicație
Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:
Pacienți adulti cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.

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

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

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

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

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

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

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

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

VI. Reacţii adverse

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

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

VII. Prescriptori

Iniţierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau medici cu competenţă/atestat în diabet şi/sau medici din specialitatea neurologie şi/sau medicii din specialitatea medicină fizică şi de reabilitare; continuarea terapiei se poate face şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73, cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73, cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS

I. INDICAŢII:

Indicația 1: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

Indicația 2: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM).

II. POSOLOGIE ŞI MONITORIZARE:

Pentru indicația 1 – Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat periodic de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienţii şi să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienţii supuşi unui transplant hepatic.

Pentru indicația 2 – Tratamentul se iniţiază sub supravegherea unui medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu cardiomiopatie determinata de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).
Doză: 61 mg o dată pe zi, administrată oral.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

III. PRESCRIERE:

Pentru indicația 1 – Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţii adulţi (peste 18 ani), într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog, care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

La iniţiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică, dacă medicul curant apreciază că bolnavul/aparţinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitările sanitare care derulează acest program sau se poate face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea neurologie, hematologie, medicină internă, medicină de familie, situație în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmacii cu circuit deschis. Cel puţin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.

Pentru indicația 2 – Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienţii adulţi (peste 18 ani), într-o clinică universitară de Cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

In caz de suspiciune la pacienţii cu antecedente medicale specifice, semne de insuficienţă cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experienţă în diagnosticul amiloidozei şi cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date clinice, ecocardiografice, electrocardiografice şi de rezonanţă magnetică (RM) cardiacă.

Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR va include date pozitive la cel puţin una din investigaţiile următoare:
- Scintigrafie cu bifosfonaţi (captare miocardică de gradul 2 sau 3), validata ca fiind intramiocardica prin achizitii SPECT cu protocol dedicat pentru amiloidoza;
- Evaluare histologică (biopsie) din ţesuturi unde amiloidul poate fi identificat, daca scintigrafia este de gradul 1;
- Testare genetică cu secvenţierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *wild type*);
- Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor şi a dozării lanţurilor uşoare kappa şi lambda la nivel plasmatic şi/sau urinar şi consult hematologic;
- Dacă scintigrafia cu bifosfonaţi pozitivă grad 2 sau 3 este însoţită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă şi medici hematologi.

Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR se stabileşte prin cel puţin două din următoarele:
- Modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută a pereţilor ventriculari stângi de minim 12 mm; disfunctie sistolică longitudinală; aspect de cardiomiopatie restrictivă);
- Modificări la RM cardiaca (poate include grosime parietală de minim 12 mm; captare tadivă contrast difuză, subendocardică sau cirumferenţială; cinetica anormală contrast; volum extracelular estimat de minim 40%);
- Captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonaţi.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienţi cu insuficienţă cardiacă în clasă funcţională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susţină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

La inițiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică, dacă medicul curant apreciază că bolnavul/aparţinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitățile sanitare care derulează acest program sau se poate face prin scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie, caz în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmaciile cu circuit deschis. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică şi paraclinică în clinica universitară de Cardiologie în care s-a iniţiat tratamentul.

IV. GRUPE SPECIALE DE PACIENTI

1. ***Copii şi adolescenţi***: nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenţi.
2. ***Vârstnici***: nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis; nu sunt necesare ajustări de doză în funcţie de vârstă.
3. ***Femei de vârstă fertilă***: nu există date de siguranţă în timpul sarcinii; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum şi o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit.
4. ***Insuficienţă hepatică şi renală:*** nu sunt necesare ajustari ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.”

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
  - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
  - după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
- În asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină şi dexametazonă (BrECADD).

Diagnostic

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **<u>În Limfomul Hodgkin clasic</u>**, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:
  - computer tomografie al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);
  - tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi si ca stadializare (în functie de accesibilitate);
  - datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
  - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;
  - testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II-III, grad de recomandare A);
  - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);

- testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

- **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

- Pentru stadiul IIB cu factori de risc (eligibilitate pentru schema BrECADD), factorii de risc pot include masă mediastinală mare și/sau afectare extranodală, conform populației evaluate în studiul HD21 (menționat în Raportul ANMDMR).

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)

- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor:**
  - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
  - după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament

- Pacienţi adulţi cu **Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**
  - pacienții care nu au obtinut remisiunea completă după terapia de primă linie
  - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
  - pacientii care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar daca recaderea este dupa 12 luni de la raspunsul terapeutic complet)

- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**

- **Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

- Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, stadiul III sau stadiul IV, netratat anterior

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
- administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.
- vârsta sub 18 ani

IV. TRATAMENT

- **LH netratat anterior**
  - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
  - Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

- **LH netratat anterior – schema ADCETRIS + BrECADD**
  - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (etoposidă (E), ciclofosfamidă (C), doxorubicină (A), dacarbazină (D), dexametazonă (D) [BrECADD]) este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de până la 6 cicluri
  - Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) trebuie administrată începând din ziua 5 a fiecărui ciclu la toți pacienții adulți cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat
  - Se recomandă pretratamentul cu dexametazonă timp de 4 zile înainte de primul ciclu de chimioterapie la pacienții cu vârsta > 40 ani sau la latitudinea medicului.
  - Profilaxia cu un antibiotic trebuie administrată de 3 ori pe săptămână pe toată perioada chimioterapiei.
  - Pentru dozele citostaticelor din BrECADD (etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă) și eventualele reduceri de doză, consultați RCP ADCETRIS (pct. 4.2) și RCP-urile medicamentelor administrate în asociere.

- **LH recidivat sau refractar**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
  - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.

- **LH cu risc de recidivă sau progresie**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într- un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
  - Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

- **LACMs netratat anterior**
  - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
  - Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.
  - Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu brentuximab vedotin pentru pacienții cu LACMs netratat anterior

- **LACMs recidivat sau refractar**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într- un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.

- **LCCT**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într- un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
  - Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
  - Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
  - Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm3; < LIN -1,5 x 10^9/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 - 1,0 x 10^9/l);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0-0,5 x 10^9/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 10^9/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
  - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);
  - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- La pacienții cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
- La pacienții cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
- Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor

pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
- La pacienţii cu LH netratat anterior trataţi conform schemei BrECADD: 1,8 mg/kg o dată la 3 săptămâni, timp de până la 6 cicluri.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresică (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se intrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea functiei pulmonare; in cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării şi până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.
- Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinala (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)
- Monitorizarea functiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
- Atentie in cazul pacientilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.
- Alaptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

– Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) şi limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brentuximab vedotin:
– decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;
– decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicitatii majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

VII. PRESCRIPTORI:
Medici din specialitatea hematologie sau după caz medici din specialitatea oncologie medicală cu avizul unui medic hematolog.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicaţii (fac obiectul unui contract cost-volum):

1. Indicaţia 1 indicaţie de tratament cu intenţie paleativă – pacienţi adulți diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) –
2. Indicaţia 2- indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:
    1. pacienţi adulți diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală .
    2. Pacienți adulți și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom în stadiul IIB sau IIC, la care s-a efectuat rezecție completă

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanţă ECOG 0-2[*)]
- Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)[*)]

Nivolumab se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanţă ECOG 0-1
- Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere).

La iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:

1. **Pentru pacienții mentionați la lit.a) indicația 2**

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)
- Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab
- Status de performanţă ECOG 0-2

2. **Pentru pacienții menționați la lit b) indicația 2**

- Pacienți adulți și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste
- Melanom malign stadiile IIB sau IIC, la care s-a efectuat rezecție completă
- Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab
- Status de performanţă ECOG 0-2

III. Criterii de excludere – valabile pentru ambele indicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiP-D1/antiPD-L1 sau antiCTLA-4 etc.) – boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual – doar pentru indicația 1, în scop paliativ
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţa hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

---

*) Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIB, IIC, III şi IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului currant

Doze, tehnica administrare, valabilitate – pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:
Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienţii pentru care Nivolumab la iniţiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât şi în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate – pentru indicaţia de tratament cu intenţie adjuvantă:

- Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute (adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutate de cel puțin 50 kg)
- Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și greutate mai mică de 50 kg: doza recomandată este de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
- În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienţi:

- Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
- Pacienţi vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare – pentru reacţia hepatitică, etc.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicaţii):

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţă): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie

Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstiţială, insuficienţă renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice – mediate imun

- *Pneumonită mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu,

opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.
În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.
În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Colită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Hepatită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 3 sau 4 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei,

dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.
În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond. Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi

de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei hipofizare şi a concentraţiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.

- *Erupţii cutanate mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupţiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.
În cazul erupţiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupţiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol – în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

!! ATENŢIE – S-au observat răspunsuri atipice şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor. La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii prin creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

VIII. Prescriptori
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică sau medici pediatri cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicaţii (fac obiectul unui contract cost-volum)
Nivolumab este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar (NSCLC, non-small cell lung cancer), la pacienţi adulţi, în următoarele situaţii:

1. **Indicația 1** – Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi.

2. **Indicația 2** – Nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 ≥ 1%.

3. **Indicaţia 3** – Nivolumab, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de Nivolumab în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 ≥ 1%, **cu adresabilitate pentru pacienții care necesită atât tratament neoadjuvant cât și tratament adjuvant pentru cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu expresie PD-L1≥1%, cu risc crescut de recidivă**.

Aceaste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicația 1:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţă hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

_____

*) Pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Pentru indicația 2:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, confirmat histologic
- Fără mutații activatoare EGFR sau rearanjări ALK
- Expresie PD-L1 ≥ 1%
- Pacienți fără contraindicații pentru intervenție chirurgicală cu viză curativă
- ECOG 0 sau 1

Pacienții cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut pentru recidivă, conform AJCC ediția a-7-a, sunt urmatorii: IB (T ≥4cm), II sau IIIA.

Pentru indicația 3:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, confirmat histologic
- Fără mutații activatoare EGFR sau rearanjări ALK
- Expresie PD-L1 ≥ 1%
- Pacienți fără contraindicații pentru intervenție chirurgicală cu viză curativă
- ECOG 0 sau 1
- **Pacienţi cu stadiile IIA (> 4 cm) până la IIIB (doar T3,N2) conform AJCC ediția a-8-a.**

Notă:

1.Pacienții eligibili care au primit tratament neoadjuvant în indicația 2 și care nu au răspuns patologic complet, pot fi eligibili pentru continuarea tratamentului adjuvant în indicația 3, în funcție de decizia medicală a medicului curant.

2. **Pentru pacienții eligibili care au primit tratament neoadjuvant în indicația 3 și care au răspuns patologic complet, în funcție de analiza raportului risc potențial-beneficiu, medicul curant poate decide continuarea/întreruperea tratamentului în faza de adjuvanță.**

III. Criterii de excludere pentru ambele indicații:

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pentru indicația 2: expresie PDL< 1% și/sau absența condițiilor de încadrare in risc crescut de recidivă
- Pentru indicația 3: expresie PDL< 1%

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor rezecabile, evaluarea rezervei funcționale pulmonare pentru excluderea pacienților cu contraindicație operatorie pe criteriu funcțional.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluare biologică – analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcție de decizia medicului curant.

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate:

Indicația 1:

Nivolumab în monoterapie se administrează în doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos. Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Indicația 2:

Nivolumab în asociere cu chimioterapie în tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici se administrează în doza de 360 mg nivolumab, intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină la fiecare 3 săptămâni, timp de 3 cicluri.

Indicația 3:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri în faza neoadjuvantă, urmată de tratamentul adjuvant cu nivolumab 480 mg administrat în monoterapie, la

fiecare 4 săptămâni. Tratamentul în faza adjuvantă este recomandat până la progresia sau recidiva bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la administrarea a 13 cicluri.

Grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi – siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienţi vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos – soluţie Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare – pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE – S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)[*)]:

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab[*)]

- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţa hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

_____

*) Pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a

valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie

I. Indicaţii

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienţi adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament

Tratamentul cu nivolumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

- 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

Ajustări ale dozei:

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual

Reacţia adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătăţirea modificărilor radiologice şi până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 şi 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creştere de grad 2 a concentraţiei plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul iniţial al valorilor testelor de laborator şi până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară

	Creştere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită şi disfuncţie renală mediată imun	Creştere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul iniţial şi până la încheierea corticoterapiei
	Creştere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamaţiei acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituţie hormonală în condiţiile absenţei simptomelor
	insuficienţă suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	insuficienţă suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupţii cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun	Grad 3 (prima apariţie)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
- În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
- La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:

- Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

- Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm.
- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:
Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
  - Examen clinic
  - Hemoleucograma
  - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  - Examene imagistice

- În timpul şi după terminarea tratamentului:
  - Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
  - Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACŢII ADVERSE:

a. Reacţii adverse mediate imun:
În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat şi cetoacidoză diabetică.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond.

Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- *Erupţii cutanate mediate imun*

Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita şi rabdomioliza).

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.
- Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant

(TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.

- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
- Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:
Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)
Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Pacientii cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), daca medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacientii cu carcinom nazofaringian)
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
- Insuficienţa hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

_____

**) Pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ – tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală

I. Indicaţii

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncțiunii eso-gastrice sau esofagian
- Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezecție completă).
- **Stadiul II definit prin**:
  - IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
  - IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
  - **Stadiu III definit prin**:
  - IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
  - IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
  - IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
- **Categoriile T si N fiind definite astfel**:
  - T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
    - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
    - T1b tumora invadează submucoasa

- T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
- T3 tumora invadează seroasa stomacului
- T4 tumora a depăşit seroasa stomacului şi este împărţită în T4a şi T4b:
  - T4a tumora a depăşit seroasa stomacului
  - T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
- N0 nu există ganglioni limfatici invadaţi.
- N1 – 1-2 ganglioni limfatici regionali invadaţi.
- N2 – 3-6 ganglioni limfatici regionali invadaţi.
- N3 este împărţit în N3a şi N3b:
  - N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadaţi.
  - N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadaţi.

- **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele staţii ganglionare:
  - ***Inferior (dreapta) gastrici,***
    - Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric şi infrapiloric), Pancreatico-duodenali
  - ***Splenici***
    - Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
  - ***Superior (stânga) gastric***
    - Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni
      - ***Perigastric, NOS***
      - ***Celiaci***
      - ***Hepatici***
  - **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele staţii ganglionare:
    Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică
  - Pacienţii eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic şi imagistic, loco-regional şi la distanţă şi:
    - Intervenţie chirurgicală radicala – rezecţie R0: minim 1 mm de marginile de rezecţie proximală, distală sau circumferenţială.
    - Boală patologică reziduală (absenţa unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii şi a ganglionilor limfatici cel puţin ypT1 şi/sau ypN1 în piesele de rezecţie
  - Scor de performanţă ECOG de 0 sau 1
  - Intervenţia chirurgicală (rezecţie completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului adjuvant cu nivolaumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicaţii**: Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- **Contraindicaţii relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)[*)]:
  1. Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab[*)]

2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
4. Insuficienţa hepatică severă*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

_____

**) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometsatatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
  - Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, ***pentru primele 16 săptămâni***, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.
  - Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni
- Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg
- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

- Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
- Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

- Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

7. CARCINOM UROTELIAL – tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM

I. Indicaţii

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 ≥1% la nivelul celulelor tumorale, la adulţi cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienților efectiv trataţi pentru această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienţi cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinara, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenţie chirurgicală cu viză radicală (R0) şi care prezintă risc ridicat de recidivă
- **Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:**
  - Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și
  - Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
  - Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0
- Expresie tumorala PD-L1 ≥ 1%
- Status de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu maxim 120 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. **Criterii de excludere**

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

– **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)[*)]:
  1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab[*)]
  2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)[*)]
  3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică[*)]
  4. Insuficienţa hepatică severă[*)]
  5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)[*]

_____

[*)] *Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar şi în absența datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte*.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică – analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană – TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

- Nivolumab se administrează în doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute). Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 ăptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.
- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient

Grupe speciale de pacienţi

– Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
– Copii şi adolescenţi – siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

- Pacienţi vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficienţă renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
- Insuficienţă hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 – 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos – soluţie Ringer) – p entru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare – pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost pruritul (23,1%), oboseala (17,4%) şi diareea (16,8%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive

pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

- *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.

- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori
Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost –volum)
Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine şi săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere
- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
- Expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere
- Expresie PD-L1<1% la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
  Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:
  1. Metastaze cerebrale active, netratate
  2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab)
  3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
  4. Afecţiuni cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene
  5. Boala interstiţială pulmonară simptomatică

6. Insuficienţa hepatică severă
7. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2, metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapia trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină.

Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conţine 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. OPDIVO trebuie administrat cu

precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm.
Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informaţii privind dozele.

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost greaţa (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipaţia (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupţiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) şi hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacţii adverse de grad 4 sau reacţii adverse recurente de grad 3
  - Reacţii adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

9. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC DUPĂ CHIMIOTERAPIE ANTERIOARĂ

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă, recurentă sau metastazată, în progresie sub/după chimioterapie pe bază de sare de platină şi fluoropirimidine sau pacienţi care nu tolerează chimioterapia stadard pe bază de sare de platină şi fluoropirimidine
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
  Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:
  1. Metastaze cerebrale active, netratate
  2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*
  3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
  4. Pacienţi cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator)
  5. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
  6. Insuficienţa hepatică severă
  7. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienţii cu scor inițial de performanţă ≥ 2, cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul. În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca

evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:
Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu
Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conţine 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi.nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare
Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm.
Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupţiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) şi vărsăturile (12%).

Majoritatea reacţiilor adverse au fost uşoare până la moderate (grad 1 sau 2).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- Nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

10. CANCER GASTRIC, DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine şi săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
- Status HER 2 negativ si expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Deasemenea, sunt eligibili pentru includerea în tratament şi pacienţii cu adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ şi expresie PD-L1 cu

un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanţa sau adjuvanţa (chimioterapie sau radio-chimioterapie)

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Status HER2 pozitiv
- Expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) < 5
  Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:
  1. Metastaze cerebrale active, netratate
  2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab)
  3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
  4. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
  5. Insuficienţa hepatică severă
  6. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2, metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică şi/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni. *Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii*.

Grupe speciale de pacienți

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conţine 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. OPDIVO trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare
Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 µm.
Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informaţii privind dozele.

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost greaţa (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipaţia (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupţiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) şi hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCER PULMONAR (face obiectul unui contract cost –volum)

I. Indicaţii

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive **(nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp)**.
2. În asociere cu pemetrexed si chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.
4. În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină.
5. În asociere cu chimioterapie care conţine săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulţi.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- În monoterapie, tratament de primă linie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic şi PD-L1 pozitiv, cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat, efectuat printr-o testare validată.
- În asociere cu Pemetrexed si chimioterapie pe baza de săruri de platină (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid metastatic, în absența mutaţiilor EGFR sau ALK şi independent de scorul PD-L1.
- Pacienţii aflaţi în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 ≥ 50%, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru pembrolizumabum în monoterapie, cât şi pentru pembrolizumabum în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparaţie directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferenţe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacităţii). Alegerea tratamentului la aceşti pacienţi trebuie sa fie ghidată de profilul de siguranţă, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia.
- În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1.
- În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului pulmonar altul decat cel cu celule mici, confirmat histolopatologic, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete (R0),

indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, fără radioterapie neoadjuvantă și/sau chimioterapie neoadjuvantă anterioară și fără radioterapie adjuvantă anterioară sau planificată pentru afecțiunea malignă actuală. Pacienții pot primi sau nu chimioterapie adjuvantă, conform recomandării medicului curant, dar nu mai mult de 4 cicluri.

Pacientii sunt stadializați conform AJCC ediția a-8-a, iar pacienții eligibili pentru pembrolizumabum în adjuvanță sunt urmatorii:

- Stadiul IIA cu risc crescut, definit prin tumori > 4cm: T2b, N0, M0;
- Stadiul IIB: T1, N1, M0; sau T2, N1, M0; sau T3, N0, M0;
- Stadiul IIIA: T1, N2, M0; sau T2, N2, M0; sau T3, N1, M0; sau T4, N0, M0; sau T4, N1, M0;
- Stadiul IIIB: doar T3, N2, M0.

- În asociere cu chimioterapie care conţine săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant pentru pacienții cu NSCLC netratat anterior și rezecabil, care prezintă risc crescut de recurență [stadiile II, IIIA sau IIIB rezecabil (T3-4N2)] conform stadializării AJCC ediția a 8-a,] indiferent de expresia tumorală PD-L1.

Pentru toate indicațiile:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2.
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

Nota: pentru Pembrolizumabum in neaodjuvanță/adjuvanță – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjamentelor ALK la pacienții cu adenocarcinom si carcinom scuamos nefumatori sau care nu mai fumeaza de mult timp.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţii.
- Sarcina.
- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.
- Mutaţii activatoare EGFR sau rearanjamente ALK – **pentru indicațiile prevăzute la pct.1 si 2, respectiv 4 și 5.**

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IV.

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IIA-IIIB cu risc crescut de recurență (a se vedea mai sus subcategoriile stadiale eligibile pentru pembrolizumabum in adjuvanta), în urma rezecției complete.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:
Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze si ritm de administrare).

La administrarea pembrolizumabum ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, pembrolizumabum trebuie administrat primul.

Pacientilor trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul adjuvant al NSCLC, pembrolizumabum trebuie administrat până la recurența bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Pentru tratamentul neoadjuvant şi adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumabum ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 4 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumabum în monoterapie pentru o perioadă de 13 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 7 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicităţii inacceptabile.

Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariţia toxicităţii inacceptabile legată de administrarea pembrolizumabum ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze pembrolizumabum în monoterapie ca tratament adjuvant.

Pacienții care nu au efectuat intervenția chirurgicala din alte motive in afara de progresia bolii sau boala metastatica (cum ar fi refuzul pacientului, decizia medicului, comorbiditate, dar fără a se limita la acestea) pot primi radioterapie si continua tratamentul in adjuvanta cu pembrolizumabum.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- *Consideraţii generale*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum au apărut reacţii adverse mediate imun, incluzând cazuri severe şi letale. Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumabum au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumabum, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumabum. Reacțiile adverse mediate imun. care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumabum trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei, dar cu continuarea acesteia timp de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Administrarea de pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA, dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii adverse de grad 3. mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

• *Pneumonită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat cazuri de pneumonită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică şi trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• *Colită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat cazuri de colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3. Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

• *Hepatită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat cazuri de hepatită. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză iniţială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1-2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) şi, în funcție de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumabum.

• *Nefrită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat cazuri de nefrită. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) şi, în funcție de severitatea creşterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

• *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumabum s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum a fost raportată insuficienţă suprarenală (primară şi secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală şi hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie de

starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei trebuie amânată administrarea pembrolizumabum până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumabum trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei . Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.
La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică . Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumabum în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.
La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Hipotiroidismul este raportat mai frecvent la pacienții cu HNSCC care au efectuat anterior radioterapie. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi la momentul indicat în funcţie de evaluarea clinică) şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumabum trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.
Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4, care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză, encefalită, mielită, vasculită, colangită sclerozantă, gastrită, cistită non-infecțioasă și hipoparatiroidism.
În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

- *Reacţii asociate administrării in perfuzie*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie . În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumabum. Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumabum în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 – 12 săptămâni si numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3) cât şi în cazul primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) – pot exista excepţii de la aceasta regula, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.
- După 1 an în cazul tratamentului adjuvant al NSCLC.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumabum este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi si adolescenți:

Indicația 1- monoterapie pentru tratamentul adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani şi peste, cu melanom avansat (nerezecabil şi metastatic)

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani şi peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecție completă.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumabum)

Pentru indicația 2 – (pacienți cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

- Pacienti cu vârsta mai mare de 12 ani

- Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
- Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumabum
- Status de performanţă ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina si alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

**** In cazul următoarelor situații**: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii si încadrarea intr-una dintre indicații)
- Evaluare biologica – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (in funcție de starea pacientului si de posibilele co-morbidități existente)

Doza si mod de administrare:

Doza recomandata pentru pacientii adulti este de 200 mg, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** in doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Doza recomandata in monoterapie la pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporala (GC) (pana la maxim de 200 mg) la interval de 3 saptamani, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumabum ***până la progresia bolii*** sau ***până la apariția toxicității inacceptabile***.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, in funcție de posibilitățile tehnice locale si de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumabum trebuie administrat ***până la recurența bolii*** sau ***până la apariţia toxicității inacceptabile*** sau ***pentru o durată de până la un an***.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumabum din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumabum. După inițierea administrării pembrolizumabum, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumabum ***poate fi amânată*** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie ***întreruptă definitiv*** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumabum, între pacienții cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumabum la pacienții cu insuficienţă hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului (*recomandări valabile pentru ambele indicaţii*):

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absenţa progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).
- ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulti.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste.

3. CARCINOAME UROTELIALE (fac obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumabum este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.
2. Pembrolizumabum este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conţine cisplatină şi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) ≥ 10.

Aceste indicatii se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicația 1:
- Carcinom urotelial avansat local şi/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic şi tratat anterior pentru această indicație cu un regim pe bază de săruri de platină.
- Sunt eligibili pacienți care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină şi care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.

Pentru indicația 2:
- Carcinom urotelial avansat local şi/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic şi netratat anterior pentru această indicație şi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de cisplatin.
- Tumoră urotelială local avansată, nerezecabilă sau metastatică ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10.

Pentru ambele indicații:
- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional şi la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum).

III. Criterii de excludere
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.

- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.
- PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) < 10 pentru indicația prevăzută la pct. 2.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecţiunii).
- Evaluarea criteriilor de inegibilitate pentru tratamentul cu cisplatin (**indicația 2**) – evaluare clinică și paraclinică pentru contraindicațiile menționate în RCP-ul produsului cisplatin.
- Expresia PD-L1 cu un CPS ≥ 10 (**indicația 2**).
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului şi de co-morbiditățile existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea raspunsului la tratament, la 8-16 săptămâni şi/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun- a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atentie, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicaţii

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți şi copii cu vârsta de 3 ani şi peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eşec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta peste 3 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar:
  - la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat

  sau
  - care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puțin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată

a) Pacienti adulti
- 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**
- 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

b) Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste
- 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute

c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Modificarea dozei

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumabum

Reacţii adverse mediate imun	**Severitate**	**Modificarea tratamentului**
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul

Endocrinopatii	Insuficienţă suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, taratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durata ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun	În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

- Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumabum, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumabum trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumabum la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicităţii hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumabum trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

V. Monitorizarea tratamentului

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
  - Examen clinic
  - Hemoleucograma
  - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  - Examene imagistice
- În timpul şi după terminarea tratamentului:
  - Tratamentul cu pembrolizumabum este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumabum.
  - Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacţii adverse

Reacţii adverse mediate imun

- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumabum sunt reversibile şi gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumabum, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere
- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumabum trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
- la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
- administrarea de pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, şi în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- *Pneumonită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- *Hepatită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1-2 mg/kg şi zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor şi, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumabum.

- *Nefrită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg şi zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) şi, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

- *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumabum s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

- *Insuficienţă suprarenală (primară și secundară); hipofizită*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală şi hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumabum până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumabum trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

- *Diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.
Trebuie amânată administrarea pembrolizumabum în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

- *Tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism şi tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.
Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).
Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.
Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.
În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumabum trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.
Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.
Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.
În caz contrar, tratamentul trebuie intrerupt.

Reacţii adverse cutanate mediate imun
Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe şi trebuie excluse alte cauze.
În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administrați corticosteroizi.
În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumabum trebuie amânată şi pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament.
În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv.
Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumabum la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau amenințătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacţii adverse mediate imun: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză şi encefalită.
În funcție de gradul de severitate şi tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumabum trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 şi trebuie administrați corticosteroizi.
Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.
În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv.

Reacții adverse legate de transplant

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumabum

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumabum. Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumabum

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumabum.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumabum.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

- Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumabum la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Reacţii legate de administrarea perfuziei.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumabum.

Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumabum în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. Atenţionări şi precauţii

- Trebuie evitată utilizarea de ***corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare*** înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumabum din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumabum.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumabum pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumabum este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

- ***Femeile cu potențial fertil*** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumabum şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumabum.
- ***Sarcina.*** Nu există date privind utilizarea pembrolizumabum la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumabum are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumabum.

- ***Alăptarea.*** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumabum se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.
  Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.
- ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***
  Pembrolizumabum are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia amețelii şi fatigabilității după administrarea pembrolizumabum.

VIII. Prescriptori
Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicaţie
Pembrolizumabum este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere
- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic histopatologic de ***carcinom scuamos***, cu ***localizare in sfera ORL*** (cap şi gât), ***recurent/metastazat***, netratat anterior pentru aceasta indicație (***linia 1 pentru boala metastazată*** sau ***pentru boala recurenta după terapie multi-modala inițială*** – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).
- Expresie tumorala ***PD-L1*** cu un ***CPS ≥ 1***.
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumabum)

III. Criterii de excludere
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina si alăptare
- ***In cazul următoarelor situații***: *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active*,

după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei (sunt permise excepții justificate).
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

Protocoalele de chimioterapie asociate - chimioterapia pe bază de săruri de platină şi 5-fluorouracil (5-FU) ***sunt cele standard*** (ca doze şi ritm de administrare).

Pembrolizumabum va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță şi tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumabum ***poate fi amânată*** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie ***întreruptă definitiv*** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumabum între pacienţii cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumabum între pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8-12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creştere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

<u>6. CANCER COLORECTAL</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. lndicații

1. Pembrolizumabum este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*) – ca tratament de primă linie.

2. Pembrolizumabum este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal nerezecabil sau metastatic, care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*), după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidine.

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

II. Criterii de includere

Indicația 1:

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care nu au primit tratament pentru boală metastatică
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în decurs de peste 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Indicația 2:

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienţi cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerezecabil sau metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.
- Absența MSI-h sau dMMR.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică şi imagistică pentru determinarea stadiului metastatic al cancerului colorectal.
- Determinarea instabilității microsatelitare înalte/a deficienței de reparare a nepotrivirii ADN-ului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 saptamani) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în functie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

7. CANCER DE COL UTERIN (CERVICAL) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

În asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS ≥ 1.

Pembrolizumabum reprezintă o terapie de linia 1, în asociere cu cisplatin/carboplatin şi paclitaxel, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul acestei populații de pacienți.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 127 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, cu histologie de carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom sau carcinom adenoscuamos, cu tumori care exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1, efectuat printr-o testare validată.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Paciente care nu au fost tratate cu chimioterapie, cu excepția cazului în care chimioterapia a fost utilizată concomitent ca agent radio-sensibilizant.
- Paciente la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumabum) pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Testarea PD-L1 cu un CPS < 1.
- Sarcina.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situaţii: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la aceşti pacienţi, daca medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Testarea PD-L1 cu un CPS ≥ 1.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă..

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

<u>8. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (TNBC, triple-negative breast cancer)</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicaţii

1. În asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulţilor cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.
2. În asociere cu chimioterapie (taxani – paclitaxel sau nab-paclitaxel) pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 şi cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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

II. Criterii de includere:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Ca tratament neoadjuvant/adjuvant: pacienti adulți cu cancer mamar triplu negativ local avansat, inflamator sau în stadiul incipient, cu risc crescut de recurență definit prin – dimensiunea tumorii > 1 cm, dar ≤ 2 cm în diametru cu afectare ganglionară sau dimensiunea tumorii > 2 cm în diametru, indiferent de afectarea ganglionară și independent de expresia tumorală PD-L1.
- Ca tratament în asociere cu chimioterapie – pacienți cu cancer mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică (prima linie).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Status triplu negativ – receptori hormonali negativi și HER2 negativ – IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-.
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru indicațiile de la pct. 1 sau 2, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina.
- PD-L1 cu un CPS < 10 pentru indicația 2.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV.Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Testarea PD-L1 pentru indicația 2.
- Testarea HR si HER2 pentru ambele indicații.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile pentru tratamentul de primă linie în asociere cu chimioterapia. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuata cat mai devreme posibil (intre 1-3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul neoadjuvant şi adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumabum neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni, sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumabum în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile..

Pacienților care prezintă progresia bolii, care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau care prezintă toxicităţi inacceptabile legate de administrarea pembrolizumabum ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, **NU** trebuie să li se administreze pembrolizumabum în monoterapie ca tratament adjuvant.

Modificarea dozei:
- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienţi:
Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatica

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea raspunsului la tratament, la 8-16 săptămâni şi/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI.Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII.Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

<u>9. CARCINOM RENAL (RCC, renal cell carcinoma)</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumabum este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei şi rezecției leziunilor metastatice.

2. Pembrolizumabum în asociere cu axitinib este indicat în tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulţi.

Aceste indicatii se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Indicaţia 1:

- Adulți cu vârsta de 18 ani şi peste.

- Carcinom renal, confirmat histologic cu componentă de celule clare, cu sau fără caracteristici sarcomatoide, cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice.
- Riscul de recurență crescut este definit ca risc intermediar-ridicat sau ridicat, sau ca stadiul M1 fără semne de boală (FSB):
  - Categoria de risc intermediar-ridicat a inclus: pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide; pT3, orice grad, fără afectare ganglionară (N0) sau metastaze la distanță (M0);
  - Categoria de risc ridicat a inclus: pT4, orice grad, N0 și M0; orice pT, orice grad, cu afectare ganglionară și M0.
  - Categoria M1 FSB a inclus pacienți cu boală metastatică la care s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum) pot beneficia de continuarea tratamentului.

Indicaţia 2:

- Adulți cu vârsta de 18 ani și peste.
- Carcinom renal cu sau fără caracteristici sarcomatoide, avansat sau metastatic care nu au fost tratați anterior pentru stadiul avansat/metastatic (prima linie de tratament).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.

III.Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Pentru indicaţia 1 – Pacienții care nu se încadrează în categoriile de recurență crescut după nefrectomie, sau la care nu s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum 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:

1. **Indicaţia 1:**
   - Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
   - Confirmarea postoperatorie și histologică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
   - Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).
2. **Indicaţia 2:**
   - Evaluarea clinică și imagistică pentru diagnosticul de stadiu avansat/metastatic.
   - Confirmarea histologică a bolii.

- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru tratamentul adjuvant al RCC, pembrolizumabum trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un (1) an.

Pentru pacienții cu RCC tratați cu pembrolizumabum în asociere cu axitinib, vezi RCP referitor la administrarea axitinib. Când este utilizat în asociere cu pembrolizumabum, pot fi luate în considerare creșteri ale dozei de axitinib peste doza inițială de 5 mg la intervale de șase săptămâni sau mai lungi.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

La administrarea pembrolizumabum în asociere cu axitinib la pacienți cu RCC avansat, au fost raportate frecvențe ale valorilor crescute de gradele 3 și 4 ale ALT și AST mai mari decât cele preconizate. Valorile enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Monitorizarea mai frecventă a valorilor enzimelor hepatice comparativ cu cazul utilizării medicamentelor în monoterapie poate fi luată în considerare. Trebuie urmate ghidurile de abordare terapeutică pentru ambele medicamente. În cazul valorilor crescute ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC tratați cu pembrolizumabum în asociere cu axitinib:

- Dacă ALT sau AST ≥ 3 ori LSVN dar < 10 ori LSVN fără ca simultan bilirubina totală ≥ 2 ori LSVN, atât administrarea pembrolizumabum cât și a axitinib trebuie amânate până când aceste reacții adverse se ameliorează la gradele 0-1. Poate fi luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi. Pot fi luate în considerare reluarea tratamentului cu un singur medicament sau reluarea secvențială a tratamentului cu ambele medicamente, după ameliorare. În cazul reluării tratamentului cu axitinib, scăderea dozei conform RCP axitinib poate fi luată în considerare.

- Dacă ALT sau AST ≥ 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN simultan cu bilirubina totală ≥ 2 ori LSVN, atât administrarea pembrolizumabum cât şi a axitinib trebuie întrerupte definitiv şi poate fi luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

<u>10. CARCINOM ESOFAGIAN</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. lndicații

1. Pembrolizumabum este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat

nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10.

2. Pembrolizumabum este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină şi săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10.

Aceste indicatii se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.
- Pentru indicația 1 –carcinom esofagian (scuamos şi adenocarcinom) local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic şi clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10.
- Pentru indicația 2 –adenocarcinom a joncțiunii gastro-esofagiene, HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic şi clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicatii, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Pentru indicația 1 – expresie PD-L1 cu un CPS < 10.
- Pentru indicația 2 – expresie PD-L1 cu un CPS < 10 sau HER2-pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutica:

- Evaluarea clinică şi imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului esofagian sau de joncțiune gastro-esofagienă.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1 pentru ambele indicații
- Determinarea expresiei HER2 pentru indicatia 2.

- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:
Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:
- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

<u>11. CARCINOM GASTRIC Şi JONCȚIUNE GASTRO-ESOFAGIANĂ</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicație

Pembrolizumabum este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥10

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II.Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.
- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10.
- Sunt eligibili și pacienții care au recidivat la peste 6 luni de la încheierea tratamentul neoadjuvant/adjuvant.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.

- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).

Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Carcinom scuamos sau nediferentiat.
- Expresie PD-L1 cu un CPS < 10.
- HER2 pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului gastric sau de joncțiune gastro-esofagienă.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1.
- Determinarea expresiei HER2.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Durata tratamentului cu săruri de platină poate fi limitată la 6 cicluri. Pembrolizumabum se administrează înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumabum și chimioterapie continuă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Atunci când pembrolizumabum este administrat în asociere cu chimioterapia, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de inițierea tratamentului.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta

evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori
Medicii din specialitatea oncologie medicală.

<u>12. CARCINOM ENDOMETRIAL</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicație
Pembrolizumabum este indicat în asociere cu carboplatină şi paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 128 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere
- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.
- Carcinom endometrial primar avansat sau recurent.
- Sunt eligibili pacienții cu următoarele tipuri histologice: adenocarcinom endometrioid, adenocarcinom seros, carcinom dediferențiat/nediferențiat, adenocarcinom cu celule clare, carcinom epitelial mixt, adenocarcinom NOS.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).

Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea carcinomului endometrial primar avansat sau recurrent.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Durata tratamentului cu săruri de platină poate fi limitată la 6 cicluri. Pembrolizumabum se administrează înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumabum și chimioterapie continuă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Atunci când pembrolizumabum este administrat în asociere cu chimioterapia, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de inițierea tratamentului.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149, cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149, cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

I. INDICAŢIE: LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL) - în monoterapie

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:
- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare
- Pacienţii adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă nou diagnosticata, în cursul terapiei de consolidare

III. CONTRAINDICAŢII:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. TRATAMENT
- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice
- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- Pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puţin în primele 3 zile ale ciclului.
- La pacienţii cu antecedente/prezenţa unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare
- Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, în faza de consolidare, se recomandă internarea cel puţin pentru primele 3 zile ale primului ciclu şi primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.

Doze şi mod de administrare:

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

- Pacienţii pot primi 2 cicluri de tratament
- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
- Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
- RC (remisiune completă): < = 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)
- RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): < = 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)
- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcţie de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Ciclurile ulterioare	
	Zilele 1 - 7	Zilele 8 - 28	Zilele 29 - 42	Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	5 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 9 mcg/zi)	15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)		15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)	

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

- MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
- Pacienţii trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducţie urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
- Majoritatea pacienţilor răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului şi a riscurilor potenţiale asociate.

Doza recomandată (la pacienţii cu o greutate corporala de minim 45 kg) este în funcţie de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducţie Ciclul 1	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2 - 4	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

Pacienţilor copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomabum după inducţie şi 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă.

Un ciclu de consolidare	Greutatea pacienţilor mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	Greutatea pacienţilor mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)
Zilele 1-28	28 mcg/zi	15 mcg/m^2/zi (a nu se depăşi 28 mcg/zi)

Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

- La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu terapeutic
- La copii şi adolescenţi: 10 mg/m^2 dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomabum (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m^2 dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomabum (ciclul 1, ziua 1).
- La adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomabum
- Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic
- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomabum, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masă tumorală mare (blasti leucemici > = 50 în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):

- Dexametazonă (a nu se depăşi 24 mg/zi)

Ajustarea dozelor

- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.
- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depăşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi după întreruperea tratamentului
- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomabum (excepţie cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea > = 45 kg	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomabum până la rezolvare şi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare	Se întrerupe Blinatumomabum până la rezolvare şi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m^2/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creşterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe
		tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1	tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1
		(uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se	(uşor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi. Se
		escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă	escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile
		toxicitatea nu reapare.	dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

*)*Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.*

Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viaţa pacientului.

Mod de administrare:

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomabum trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP

Blinatumomabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.

Doza terapeutică la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m^2/zi sau 15 mcg/m^2/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie de blinatumomabum la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

- 10 ml/oră pentru durata de 24 ore
- 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
- 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
- 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore

LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare

Blinatumomabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă utilizându-se o pompă de perfuzie.

Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament.

Pacienţii pot urma până la 4 cicluri de tratament de consolidare cu Blinatumomabum.

Doza zilnică recomandată pentru adulţi este în funcţie de greutatea corporală. La pacienţii cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg se administrează o doză fixă, iar la pacienţii care au o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafaţa corporală a pacientului (SC).

Dozele de Blinatumomabum recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B la adulţi în faza de consolidare

Greutate corporală	**Cicluri de consolidare (Ciclurile 1-4)**	
	Zilele 1-28	Zilele 29-42
Mai mare sau egală cu 45 kg (*doză fixă*)	28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (*doză bazată pe SC*)	15 mcg/m^2/zi (*a nu se depăşi 28 mcg/m^2/zi*)	Interval de 14 zile fără tratament

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

Evenimente neurologice

- au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.
- timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rata mai mare de apariţie la vârstnici
- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice

Infecţii

- la pacienţii cărora li s-a administrat blinatumomabum, s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG > = 2.
- monitorizarea atentă şi tratament prompt

Sindromul de eliberare de citokine

- evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de cytokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creşterea bilirubinei totale, greaţă
- timpul mediu de debut a fost de 2 zile

– monitorizare atentă

Reacţiile de perfuzie
– în general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei
– unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare
– monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament

Sindromul de liză tumorală
– poate fi ameninţător de viaţă
– măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie

Imunizări
– nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puţin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului şi până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament
– datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomabum în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

VI.PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.”

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151, cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151, cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. INDICAȚII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanturi usoare (AL)

II. CRITERII DE INCLUDERE

A. MIELOM MULTIPLU (MM)

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament – doar Daratumumabum s.c.
- În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou dignosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat.
- În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de cellule stem.
- În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

B. MIELOM MULTIPLU ASIMPTOMATIC

- **În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu asimptomatic cu risc crescut de a dezvolta mielom multiplu**

C. AMILOIDOZA CU LANTURI USOARE (AL)

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată – doar Daratumumabum S.C.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina şi alăptarea.
- infecţia activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu daratumumabum, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabumul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumabum, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase şi trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate şi trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumamab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumabum intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Inaintea initierii tratamentului cu daratumumabum se vor face testari pentru depistarea infectiei cu VHB.
La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumabum trebuie oprit şi trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolig/infectionist specializat în tratamentul infecției cu VHB. Reluarea tratamentului cu daratumumabum la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infectionist.

***Doza recomandată**:*
a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
b. 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată pe durata a aprox. 3-5 minute

***Scheme de administrare**:*

MIELOM MULTIPLU

1. <u>Mielom multiplu nou diagnosticat</u>

A. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru **pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)**

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54[a]	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.
b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m2 şi prednison 60 mg/m2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9).

B. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul **pacienţilor nou diagnosticaţi şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Etapa de tratament	**Săptămâni**	**Schemă**
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16[a]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1-8[b]	la interval de două săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

b Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1-4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1-2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3-4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6

C. Daratumumabum în asociere cu lenalidomida și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru **pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la interval de doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

D. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Etapa de tratament	**Săptămâni**	**Schemă**
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16[a]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 17-24[b]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Întreținere	Din săptămâna 25 până la progresia bolii[c]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.
b Săptămâna 17 corespunde cu reluarea tratamentului în urma recuperării după TACS.
c Tratamentul cu DARZALEX poate fi întrerupt pentru pacienții care au obținut o rată negativă a BMR care este menținută timp de 12 luni și care au fost tratați cu tratament de întreținere timp de cel puțin 24 de luni

Bortezomib administrat sub formă de injecție subcutanată (SC) în doză de 1,3 mg/m2 suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate 1-6, de 28 de zile (4 săptămâni).

Lenalidomida administrată pe cale orală în doză de 25 mg pe zi, în zilele 1 - 21 pe durata ciclurilor 1-6. Pentru întreținere (ciclurile 7+), pacienților li s-a administrat lenalidomidă în doză de 10 mg zilnic în zilele 1-28 (continuu) din fiecare ciclu, până la progresia documentată a bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile

Dexametazona trebuie administrată în doză de 40 mg în zilele 1-4 și 9-12 din fiecare ciclu de 28 de zile, în timpul inducției și al consolidării (ciclurile 1-6).

E. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 3 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care nu sunt eligibili pentru TACS**

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-24[a]	la interval de trei săptămâni (6 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 7.
b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată, în doză de 1,3 mg/m2 suprafață corporală, de două ori pe săptămână (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate, 1-8, cu durată de 21 de zile (3 săptămâni).

Lenalidomida a fost administrată pe cale orală, în doză de 25 mg, zilnic, în zilele 1-14 în timpul ciclurilor 1-8 și în zilele 1-21 în timpul ciclului 9 și următoarele.

Dexametazona trebuie administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din fiecare ciclu de 21 de zile din cadrul ciclurilor 1-8. Pentru pacienții cu vârsta >75 de ani sau subponderali (IMC <18,5), dexametazona poate fi administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 4, 8 și 11

2. <u>Mielom multiplu recidivant/refractar</u>

A. Daratumumabum în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la interval de doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.
b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

B. Daratumumabum în asociere cu pomalidomida și dexametazona (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la interval de doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.
b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrată ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

C. Daratumumabum în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24[a]	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.
b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m2 de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.
Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

MIELOM MULTIPLU ASIMPTOMATIC (MMA)

Schema de administrare în monoterapie (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)
Doza recomandată este de 1800 mg de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată administrată pe parcursul a aproximativ 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii sau pe o perioadă maximă de 3 ani[b]	la interval de patru săptămâni

aPrima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.
bPrima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

AMILOIDOZA CU LANTURI USOARE (AL)
Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă și dexametazonă (regim deadministrare cu ciclu de 4 săptămâni)[a]

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la patru săptămâni

a În studiul clinic, daratumumabum a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.
b Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9
c Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m2 de arie a suprafeței corporale; doză maximă 500 mg) și **dexametazonă** (administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienții cu vârsta >70 ani sau cu un indice de masa corporală [IMC] <18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranță anterioară la administrarea de steroizi) **au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 și 22** din ciclurile repetate cu durata de 28 de zile [4 săptămâni].

În zilele de administrare a daratumumabum, doza de dexametazonă de 20 mg s-a administrat ca medicament înaintea injecției, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.

Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumabum soluție perfuzabilă
După diluare, perfuzia cu daratumumabum trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creşterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie.

	Volum după diluare	Rata de perfuzare inițială (prima oră)	Creşteri ale ratei de Perfuzare[a]	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opţiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opţiunea 2 (perfuzie în doză divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)[b]	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)[c]	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

a Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).
b Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.
c Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii.Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie

Administrare daratumumabum soluție injectabilă subcutanată

- Injectați 15 ml daratumumabum soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3-5 minute. Nu injectați daratumumabum soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta
- Daratumumabum soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat
- Pe durata tratamentului cu daratumumabum soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanat în același loc în care a fost administrat daratumumabum.

Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

a. Medicație administrată înaintea perfuziei sau injecției subcutanate.

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumabum:

- **Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)**
  - **Monoterapie:**
    - Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.
  - **Tratament asociat:**
    - Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumabum.
    - Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumabum; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
    - Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează prefuzia sau injecția cu daratumumabum
    - În zilele de administrare subcutanată cu daratumumabum când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 şi 1000 mg).
- **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 şi 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).
- **Inhibitorul de leucotriene** (montelukast oral de 10 mg sau echivalent) este recomandat în ziua 1a ciclului 1 pentru pacienții cu mielom multiplu asimptomatic înainte de fiecare administrare de daratumumabum soluție injectabilă subcutanată.

b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.

Medicația administrată după perfuzie sau injecție are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP)și se administrează astfel:

Monoterapie:

În prima şi a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

Tratament asociat:
Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratummab

Totuşi, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumabum se administează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu,dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamenului de fond) poate fi întreruptă

La pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă şi lungă de acțiune, precum şi corticosteroizi inhalatori. După primele patru perfuzii sau injecții, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster
Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

Modificarea dozelor
Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumabum.
Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

Omiterea unei (unor) doze
Dacă se omite o doză planificată de daratumumabum, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)
a) concentrat pentru soluție perfuzabilă

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumabum; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian şi edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei şi în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
  - înaintea perfuziei cu daratumumabum se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
  - în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumabum se va întrerupe imediat şi se vor trata simptomele.
- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumabum, după cum este prezentat mai jos:
  - **Grad 1-2** (uşoare până la moderate): După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.

- **Gradul 3** (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumabum se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.
- **Gradul 4** (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumabum se va întrerupe definitiv.

b) soluție injectabilă subcutanată

- Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1-2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți
- Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu daratumumabum a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore).
- Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie
- Înaintea tratamentului, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție. Pentru pacienții cu mielom multiplu asimptomatic, trebuie luată în considerare premedicația cu inhibitori de leucotriene în ziua 1 a ciclului 1.
- Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu daratumumabum trebuie întrerupt imediat și definitive

Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția cu daratumumabum.

B. Neutropenia/Trombocitopenia

Temporizarea administrării daratumumabum poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumabum. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecție.

C. Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect)

Legarea daratumumabumului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumabum.

Daratumumabum legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul și fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumabum.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înștiințat centrul de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.

D. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet

Daratumumabum este un anticorp monoclonal IgG1κappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumabum.

F. Sarcina

Daratumumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potenţiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

G. Alăptarea

Nu se cunoaşte efectul daratumumabum asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumabum ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.

VI. REACŢII ADVERSE

- **Infecţii:** pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice şi limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilaţie atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greaţă; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**: fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacţii legate de perfuzie**

VII. CONTRAINDICATII

- Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi.
- Contraindicații conform RCP ciclofosfamidă (în cazul indicației AL):
  - hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
  - infecții acute
  - aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
  - infecție a tractului urinar
  - toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
  - obstrucție a debitului urinar
  - Sarcină
  - Alăptare

  - Persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc
- Contraindicații legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:
- Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

VIII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Mielom Multiplu

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

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial;ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)

Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform ***Protocol de diagnostic și tratament al amiloidozei sistemice tip lanț ușor (AL)***

<u>Monitorizarea răspunsului la tratament</u>:

- La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC >50%
- După 4-6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l

Evaluarea pacienţilor lunar în primul an şi atâta timp cât sunt în tratament. EFPP şi dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriţi următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

- Troponina, NTproBNP
- Creatinina, Proteinuria/24 ore
- Teste hepatice
- ECG, Ecocardiografie

Criterii validate pentru evaluarea raspusului precoce (la 3 şi 6 luni de tratament):

1. Răspuns hematologic:

- Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice şi urinare negative + lanţuri uşoare libere (FLC) normale
- Very Good Parţial Response (VGPR): dFLC < 40 mg /dl
- Răspuns parţial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
- Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. **Răspuns cardiac**: scăderea NTproBNP cu >30% şi cu > 300 ng/L

3. Răspuns renal: reducerea proteinuriei cu > 30% (urina / 24 ore)

4. Răspuns pe afectarea hepatică: reducerea fosfatazei alcaline cu >50% şi / sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm

5. Răspuns pe afectarea neurologică: îmbunătăţirea vitezelor de conducere (EMG)

IX. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicația terapeutică

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.
La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib, în asociere cu tratament hormonal, este indicat în tratamentul adjuvat al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.
La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici si sau progesteronici) și expresie negativa pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Sex feminin
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, in opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

B. Cancer mamar incipient

- femei şi bărbați cu cancer mamar incipient HR-pozitiv, HER2-negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc înalt de recidivă
- Riscul înalt de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice şi anatomopatologice:

- fie ≥ 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi,
- fie 1-3 ganglioni limfatici axilari pozitivi şi cel puţin unul dintre criteriile următoare:
  - dimensiune a tumorii ≥ 5 cm
  - tumoră de grad histologic 3 (G3)

- Pacienții pot primi un tratament locoregional cu intenție curativă (asociat sau nu cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă), pe care să-l finalizeze înainte de inițierea terapiei cu abemaciclib în combinație cu terapie hormonală și să se fi recuperat de pe urma reacțiilor adverse acute ale oricărui tratament specific efectuat anterior
- Pot fi incluși pacienti care au mai puțin de 16 luni de la intervenția chirurgicală definitivă
- Vârsta minimă 18 ani, status de performanță ECOG 0-1

2. Criterii de excludere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariana sau fără supresie ovariana cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

B. Cancer mamar incipient

- Pacienți cu cancer mamar inflamator
- Pacienți cu tratament endocrin anterior preventiv pentru cancer mamar (tamoxifen sau inhibitor de aromatază) sau raloxifen
- Metastaze la distanță
- Istoric de cancer mamar anterior, cu excepția carcinomului ductal in situ tratat prin monoterapie locoreginală cu mai mult de 5 ani înainte

III. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

B. *Cancer mamar incipient*

Abemaciclib trebuie administrat continuu, pe o **perioadă de doi ani** sau până la **recidiva bolii** sau **apariţia toxicităţii** inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Modificările dozei de ABEMACICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

	Doza de Abemaciclib ca tratament asociat
Doza recomandată	150 mg de două ori pe zi
Prima ajustare a dozei	100 mg de două ori pe zi
A doua ajustare a dozei	50 mg de două ori pe zi

IV. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina și alăptarea. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepția cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului și timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală și să anunțe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare.

La pacienții ce prezintă BPI (Boală pulmonară interstițială)/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

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

- Tabloul hematologic complet se monitorizeaza după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie ≥1500/mm^3, numărul de trombocite ≥100000/mm^3, iar valoarea hemoglobinei ≥8 g/dl.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzator indicatiei pentru care este administrat – boala avansata (metastatica) sau in adjuvanta.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive

VII. Întreruperea tratamentului:

A. La pacienții cu cancer mamar avansat sau metastatic se întrerupe tratamentul la apariția:

- Progresiei bolii (obiectivat imagistic si/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesara reducerea dozei sub 100 mg/zi

B. La pacienții cu cancer mamar incipient se întrerupe tratamentul după 2 ani de la inițiere sau la apariția recidivei bolii sau apariția toxicităţii inacceptabile

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicul in specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul in specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230, cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230, cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOL

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:
Forme orale, forme parenterale cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
Forma orală
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi tulburarea afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal şi episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **314** Tulburări delirante persistente
- **315** Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
- **317** Tulburarea schizo-afectivă
- **321** Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **326** Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
- **349** Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate,crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 6 ani şi adolescenţi)
- **354** Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată
Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită
a. Principale
- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi tulburare afectivă bipolară (**320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace)
- Tulburare schizo-afectivă (**317**)

IV. Tratament:
Dozare:

A. **<u>Adulţi.</u>** Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300-400 mg/lună, respectiv 720-960 mg/la două luni (forme parenterale cu eliberare prelungită)

Iniţierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcţie de evoluţia clinică şi evaluarea interacţiunilor medicamentoase:

1. Pentru concentrațiile de 300 mg și 400 mg, cu administrare o dată pe lună:
   - O injecție administrată inițial: În ziua începerii tratamentului, trebuie administrată o injecție de 400 mg, iar tratamentul oral cu aripiprazolum 10-20 mg pe zi trebuie continuat timp de 14 zile consecutive, pentru a menține concentrațiile terapeutice de aripiprazolum în timpul începerii tratamentului.
   - Două injecții administrate inițial: În ziua începerii tratamentului, trebuie administrate două injecții separate de 400 mg în două locuri de injectare diferite (vezi modul de administrare), împreună cu o doză de aripiprazolum 20 mg oral.

După injecția inițială, doza de întreținere recomandată este de 400 mg. Forma parenterală de 400 mg trebuie administrată o dată pe lună, sub formă de injecție unică (nu mai devreme de 26 de zile după injecția anterioară). Dacă apar reacții adverse în asociere cu doza de 400 mg, trebuie avută în vedere reducerea dozei la 300 mg o dată pe lună.

2. Pentru concentrațiile de 720 mg și 960 mg, cu administrare o dată la două luni:
   a. Trecerea de la concentrația de 400 mg la cea de 960 mg
   - Prima administrare a concentrației de 960 mg trebuie făcută la cel puțin 26 zile după ultima administrare a concentrației de 400 mg. Continuarea tratamentului se va face cu o injecție de 960 mg administrată la fiecare 56 zile (+/– 2 săptămâni).

   b. Inițierea cu concentrația de 960 mg
   - O injecție administrată inițial: În ziua începerii după un tratament oral cu aripiprazolum, se va administra o injecție cu concentrația de 960 mg, iar tratamentul oral cu aripiprazolum 10-20 mg va fi continuat încă 14 zile consecutive, pentru a menține concentrațiile terapeutice optime.
   - Două injecții administrate inițial: În ziua începerii după un tratament oral, vor fi administrate o injecție cu concentrația de 960mg și o injecție cu concentrația de 400mg în două locuri de injectare diferite (vezi modul de administrare), împreună cu o doză orală unică de aripiprazolum 20 mg.

După injecția inițială, doza de întreținere recomandată este de 960 la fiecare 56 zile (+/– 2 săptămâni). Dacă apar reacții adverse sau se identifică contraindicații farmacologice în asociere cu doza de 960 mg, trebuie luată în considerare reducerea dozei la 720 mg o dată la două luni.

B. **<u>Copii și adolescenți</u>**. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).
Durată: În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:
1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică
Continuare:
- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.”
-

10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

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

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

I. Indicaţii

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

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

d. afectării acuităţii vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

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

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi;
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată;
- Inflamaţie intraoculară activă, severă.

IV. Tratament
Doze şi Mod de administrare

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

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

a. Degenerescenţa 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 iniţiat cu o injecţie 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 funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

d. Afectarea acuităţii vizuale determinată de neovascularizaţia 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
Injectarea 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 excepţia cazului în care beneficiul potenţial depășește riscul potenţial 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 vârsta 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 sa apară unele tulburări temporare de vedere, de aceea nu se recomandă conducerea de vehicule și folosirea utilajelor cât timp se menţin aceste tulburări.

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

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

Reactii 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 tulburari de vedere);
- sângerare la nivelul ochiului (hemoragie vitreană);
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataracta);
- deteriorarea corneei;
- creşterea presiunii intraoculare;
- pete mobile în campul vizual (corpi flotanţi);
- decolare posterioară de vitros
- senzatia de corp străin;
- cresterea producţiei de lacrimi;

- edem palpebral;
- sângerare la locul injectării;
- înroşire oculară.

Reactii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacţii alergice (hipersensibilitate): prurit, urticarie
- inflamaţie gravă sau infecţie în interiorul ochiului (endoftalmita);
- inflamația irisului sau a altor parți ale ochiului (irită, iridociclită);
- iritație a pleoapei;

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

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

V. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive

de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică 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 iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.

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

I. Indicaţii

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

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

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

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamaţie intraoculară activă, severă

III. Tratament

Doze şi Mod de administrare

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

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

Doza recomandată de Afliberceptum114.3 mg/ml este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție.

Doza este aceeaşi pentru indicațiile DMLVn şi EMD.

Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie 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 şi/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse şi mai mult, până la 6 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament şi extindere, menținând în acelaşi timp rezultatele vizuale şi/sau anatomice stabile.

Dacă pacienții au fost tratați anterior cu Eylea 40 mg/ml sau alte medicamente antiVEGF si care fac trecerea la Eylea 114,3 mg/ml, regimul de tratament poate diferi față de cel utilizat pentru pacienții care nu au fost tratați anterior.Intervalele de tratament trebuie să fie determinate pe baza rezultatelor vizuale şi/sau anatomice:

-La pacienții cu rezultate vizuale şi anatomice stabile, intervalele de tratament anterioare pot fi menținute sau extinse după prima injecție cu Eylea 114,3 mg/ml, cum ar fi cu un regim de dozare de tip tratament şi extindere.

- La pacienții cu rezultate vizuale şi anatomice suboptime, tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml poate începe cu o injecție pe lună timp de până la 3 doze consecutive, urmată de ajustarea intervalelor de injecție, cum ar fi cu un regim de dozare de tip tratament şi extindere.

Dacă rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Intervalul dintre 2 injecții nu trebuie să fie mai scurt de 1 lună.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă 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 şi este la aprecierea medicului.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome suggestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276, cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276, cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică

1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică
2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)

II. Criterii de includere

Indicația 1:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatica**, conform definițiilor de mai jos:
  - **cancerul de prostată rezistent la castrare, non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un ***nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)*** asociat cu ***progresia biochimică****, adică* ***3 creșteri consecutive ale PSA*** *la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând* ***două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică)*** *și un* ***PSA> 2 ng / ml*.***
  - **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat in trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN) prin ***timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni***; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

** Criteriul „**o valoare PSA >2ng/ml**”, din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.*

Indicația 2:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puțin o metastază osoasă documentată imagistic CT sau RMN sau pe scintigrafia osoasă.
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)

II. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamidum.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (ex. obstrucția

căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)*;
- hipertensiune arterială necontrolată*.
- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*;

Doar pentru indicația 1:
- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

Doar pentru indicația 2:
- ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;
- metastaze ganglionare și/sau viscerale în absența metastazelor osoase.

** medicul curant va aprecia daca prezenta acestor criterii poate fi ignorată, in cazurile in care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri si va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamidum).*

III. Tratament

Posologie

Forma farmaceutica – comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare – cutie cu 120cp; comprimat filmat de 240 mg- cutie cu 30 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg sau un comprimat de 240 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamidum.
- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
- Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥3 sau o eacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu apalutamidum, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfurilor.

Categorii speciale de pacienți
- ***Vârstnici:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- ***Copii și adolescenți:*** Apalutamidum nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți

- ***Insuficiență renală:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamidum nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
- ***Insuficiență hepatică:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamidum nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale – riscul pentru apariția convulsiilor

- Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamidaum, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN şi TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidum şi la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii*. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidum la pacienții care au prezentat convulsii.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie – la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii)*

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*:

- hemoleucograma si analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică periodica (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; IRM).

* *medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient in parte*.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamidum:

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).
  - PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei in studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz in parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamidaum.

- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 277, cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 277, cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM

I. Indicaţii:

Prevenirea şi tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacientii cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor şi a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carenţa de vitamina B1 la pacientii cu diabet zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

- pacienti cu diabet zaharat si cu deficit clinic de vitamina B1
- pacientii cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie si/sau tulburari cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1

III. Doze şi mod de administrare:

Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu varsta peste 18 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Dupa 4 saptamani de la initierea terapiei, se reevalueaza raspunsul terapeutic la administrarea de benfotiaminum.

V. Contraindicaţii:

- hipersensibilitate la substanta activa sau la excipienti.
- la pacientii cu insuficienta hepatica se impune administrarea cu precautie a benfotiaminum

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiaminum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau medici cu competenţă/atestat în diabet şi/sau medici din specialitatea neurologie şi/sau medicii din specialitatea medicină fizică şi de reabilitare; continuarea terapiei se poate face şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 278, cod (A11DBN1): DCI COMBINAŢII se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 278, cod (A11DBN1): DCI COMBINAŢII

I. Indicaţii:

Pacienti cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetica si/sau alte afectiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamin B1 (tiamina) si vitamin B6 (piridoxina).

II. Criterii de includere în tratamentul specific:
- pacientii adulti, cu varsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamina B1 si B6
- pacientii adulti, cu varsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu diagnostic de neuropatie si/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamina B1 si B6.

III. Doze şi mod de administrare:

Doza uzuală este dependenta de concentatia preparatelor.
- Pentru Milgamma N (40mg/90mg/250µg): Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori pe zi. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic.
- Pentru Milgamma (50 mg/0,2250 mg):Doza recomandata este de 1 drajeu de 4 ori pe zi.
- Pentru Milgamma 100 mg + 100 mg (100 mg/100mg): Doza recomandata este de 1 drajeu pe zi.In cazuri acute doza poate fi crescuta la 1 drajeu de 3 ori pe zi
- Pentru Neuromultivit R (100 mg/200 mg/0,2 mg): Doza recomandata este de 1 comprimat de 3 ori pe zi
- Pentru Milgamma NA fiole(100 mg/50 mg): Doza recomandata este de:
  - pentru începerea tratamentului/afectiuni acute : 1 ml (1 fiolă) soluție injectabilă Milgamma NA o dată pe zi
  - pentru tratamentul de întreținere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluție injectabilă Milgamma NA, săptămânal.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Dupa 4 saptamani de la initierea terapiei, se reevalueaza raspunsul terapeutic la administrarea de combinatiei.

V. Contraindicaţii:
- hipersensibilitate la substanta activa sau la excipienti.
- tumori maligne

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinatia de vitamina B1 si B6 va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau medici cu competenţă/atestat în diabet şi/sau medici din specialitatea neurologie şi/sau medicii din specialitatea medicină fizică şi de reabilitare; continuarea terapiei se poate face şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282, cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

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

I. Indicaţii terapeutice

Adulți și adolescenți
Dupilumabum este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlata cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
Dupilumabum este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlata cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 527 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Inflamația de tip Th2 este o componenta importanta în mecanismul fiziopatologic al astmului.

Dupilumabum este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) şi interleukinei-13(IL-13).

Dupilumabum inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 Rα/γc), precum şi semnalizarea celulară a IL-4 şi IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 Rα/IL-13Rα). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.

La pacienții tratați cu Dupilumabum se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 si IL-13 şi determinând un efect în lanț asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

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

a) Criterii de includere:
1. Adulți si adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani si peste;

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

3. Pacienții cu astm sever inadecvat controlat în ciuda unei aderențe bune la tratamentul optimizat maximal cu doze mari de CSI–LABA şi a managementului factorilor contributivi, sau care se agravează atunci când tratamentul în doze mari este redus, care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip eozinofilic sau Th2 care conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA 2025) încă prezintă:

a. Eozinofile in sânge ≥ 150 elemente/μL şi ≤ 1500 elemente/ μL
   sau
b. FeNO ≥ 25 ppb
   sau
c. Eozinofile in sputa ≥ 2%

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

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

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

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2025, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm)
b. necesitatea tratamentului cronic continuu sau intermitent cu corticosteroid oral pentru ameliorarea sau menținerea controlului astmului

*CSO – corticoterapie orala
*CSI – corticoterapie inhalatorie
*FeNO – fracția de oxid nitric in aerul exhalat

b) Criterii de excludere:

- copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever

Contraindicații

- Hipersensibilitate/intoleranță la Dupilumabum sau la unul din excipienţi

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):

La următoarele categorii de pacienți se recomanda o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni

- pacienți cu astm sever și care se află în tratament de întreținere cu corticosteroizi orali
- pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă
- adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă, însoțită de polipoză nazală

Pentru toți ceilalți pacienți, se recomanda o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în funcție de greutate:

Greutate corporală a pacientului	**Dozele inițială și ulterioare**
15 kg - 30 kg	100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
30 kg - 60 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
60 kg sau peste	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

La copiii cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, doza recomandată este:

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

**doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului*

2. Durata terapiei: Dupilumabum este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită la prima reevaluare (la 4 luni de la initiere) si apoi cel puțin anual, în funcție de gradul de control, estimat prin severitatea afecțiunii și prin frecvența exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat inca 6-12 luni pentru pacienții la care se menține răspunsul parțial favorabil, apoi reevaluare. Medicația va fi prelungită apoi doar la cei cu raspuns bun, in baza evaluării anuale.

3. Mod de administrare
Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dDupilumabum nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți este seringa preumplută de Dupilumabum.

Dupilumabum se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, și în regiunea superioară a brațului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a brațului este recomandata doar dacă Dupilumabum este administrat de o altă persoană .

Fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut sunt pentru o singură utilizare.

Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte.

Dupilumabum nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Tratamentul cu Dupilumabum poate fi administrat injectabil la domiciliu, dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijește pacientul.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce inițiaza terapia.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea Dupilumabum, anterior utilizării.

În cazul pacienților copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, administrarea primelor două doze de Dupilumabum se vor face sub supravegherea medicului prescriptor, următoarele putând fi efectuate în cabinetul medicului de familie, până la vizita de reevaluare, vizită destinată stabilirii existenței unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparținătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat și a unui consimțământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijește pacientul.

4. Doză omisă. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată

5. Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea Dupilumabum trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată.
Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a Dupilumabum.

Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (includ eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie.
Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

Raportarea reacțiilor adverse.
Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze imediat orice reacție adversă suspectată a fi produsa de trapia cu Dupilumabum prin intermediul sistemului național de raportare (https://adr.anm.ro).

IV. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

- Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu Dupilumabum. Dacă pacienții se infestează în timpul tratamentului cu Dupilumabum și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea Dupilumabum trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.
- Pacienții aflați în tratament cu Dupilumabum 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 Dupilumabum, 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 Dupilumabum.
- Dupilumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potential justifică riscul posibil pentru făt. Se recomanda si opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaşte dacă Dupilumabum 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 Dupilumabum, 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 Dupilumabum. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directa supraveghere a unui medic.
- Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.
- Intercurentele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de Dupilumabum și trebuiesc tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

V. Monitorizarea tratamentului cu Dupilumabum

Evaluarea țintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii şi a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puțin la 4 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu Dupilumabum):

1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult și copil ACT/ACTc sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. Prezența si frecvența exacerbărilor severe;
3. Spirometrii (in mod ideal vor fi facute 2 pe an, minim 1).

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

1. R**ăspuns favorabil complet** pentru toate criteriile:
   - ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe varste) sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 puncte;
   - ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare;
   - dispariția exacerbărilor severe.

2. **Răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **Răspuns nefavorabil (**niciun criteriu de răspuns favorabil**)** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe o perioada de inca 6-12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu Dupilumabum doar pacientii cu raspuns favorabil. Monitorizarea pacientilor si deciziile terapeutice vor fi personalizate in baza reevaluarilor la 3-6 luni interval.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu Dupilumabum se face prin:

1. Decizia unilaterala a pacientului de a întrerupe tratamentul;
2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament, a lipsei de aderența la tratament si la planul scris de actiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 4 luni de la inițierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6-12 luni, recomandată la cei cu răspuns parțial favorabil, la momentul primei reevaluări.

VII. Prescriptori

Medicii care pot iniția terapia cu Dupilumabum sunt cei din specialitățile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică, pneumologie pediatrica, pediatrie. Continuarea prescripției poate fi făcuta şi de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, in specialitățile mai sus mentionate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisa de medicul care a initiat tratamentul, in dozele si pe durata prevazuta in aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluărilor necesare fiecarui caz in parte, va fi comunicat prin scrisoarea medicală.

Anexa 1
Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori.

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza masurata)**		
	Mica	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**200-500**	**500-1000**	**≥ 1000**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**100-200**	**200-400**	**≥ 400**
Budesonidă (DPI)	**200-400**	**400-800**	**≥ 800**
Ciclesonidă (HFA)	**80-160**	**160-320**	**≥ 320**
Fluticazonă furoat (DPI)	**100**	**n/a**	**≥ 200**
Fluticazonă propionat (DPI)	**100-250**	**250-500**	**≥ 500**
Fluticazonă propionat (HFA)	**100-250**	**250-500**	**≥ 500**
Mometazonă furoat	**110-220**	**220-440**	**≥ 440**
Triamcinolon acetonid	**400-1000**	**1000-2000**	**≥ 2000**

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza masurata)**		
	Mica	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**100-200**	**200-400**	**≥ 400**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**50-100**	**100-200**	**≥ 200**
Budesonidă (DPI)	**100-200**	**200-400**	**≥ 400**
Budesonidă (nebulizator)	**250-500**	**500-1000**	**≥ 1000**
Ciclesonidă (HFA)	**80**	**80 -160**	**≥ 160**
Fluticazonă furoat (DPI)	**50**		**n/a**
Fluticazonă propionat (DPI)	**50-100**	**100-200**	**≥ 200**
Fluticazonă propionat (HFA)	**50-100**	**100-200**	**≥ 200**
Mometazonă furoat	**100**		**200**

Anexa 2
Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™) - adulți și adolescenți

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o data pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare
25 - astm perfect controlat
20-24 – astm bine controlat
15-20 – astm parțial controlat
<15 – astm necontrolat

Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)

1. Cum stai cu astmul azi?

Foarte rău	Rău	Bine	Foarte bine
			
0	1	2	3

2. Cât de mult te supără când când alergi, faci gimnastică sau faci sport?

E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau	E o problemă și nu îmi place	E o mica problemă, dar e în regulă	Nu e o problemă
			
0	1	2	3

3. Tușești din cauza astmului?

Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
			
0	1	2	3

4. Te trezești noaptea din cauza astmului?

Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
			
0	1	2	3

5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?

Niciuna	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?

Niciuna	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?

Niciunul	1-3 zile	4-10 zile	11-18 zile	19-24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

Interpretare:

25 - astm perfect controlat
20-24 – astm bine controlat
15-20 – astm parțial controlat
<15 – astm necontrolat

Anexa 3
Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în **activitățile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalații** cu bronhodilatator **cu acțiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (*Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor*)	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

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

15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 287, cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 287, cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM

Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

I. Indicaţia terapeutica

Teduglutida este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni (vârstă gestaţională corectată) şi peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

II. Criterii de includere in tratament:

- Pacienți cu vârsta de 4 luni (vârstă gestaţională corectată) şi peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
- Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
- În cazul pacienților copii și adolescenți, înaintea inițierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.
- În cazul pacienților adulți, înainte de inițierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoțită de înlăturarea acestora.
- Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
- Pacienți cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriție parenterală (sau minim 3 luni pentru copii cu vârsta sub 1 an).

III. Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.
Initierea si monitorizarea trebuie sa fie efectuata doar dupa ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor administrate parenteral și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Doze

Copii și adolescenți (≥4 luni)

Doza recomandată de teduglutidă la copii și adolescenți (cu vârste între 4 luni – vârstă gestațională corectată și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 1,25 mg si de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1.
La pacienții cu o greutate corporală >20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.
Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă..

Tabelul 1

Greutate corporală	**Concentrația de 1,25 mg** Volum de injecție
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml

17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară. La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min) și la cei cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă reducerea dozei zilnice cu 50%

Adulti (peste 18 ani)

Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului.

În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

Tabelul 2

Greutate corporală	**Concentrația de 5 mg** Volum de injecție
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Mod de administrare:

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

IV. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau urmele reziduale de tetraciclină.
- Tumoră malignă activă sau suspectată.
- Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
- Pacienți cu enterită de radiație, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.

- Pacienți cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
- Pacienți cu imunosupresie intensivă.

V. Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu teduglutidă
Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

VI. Medici prescriptori: Tratamentul se inițiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie,gastroenterologie pediatrica, pediatrie, medicină internă, terapie intensiva neonatala, anestezie si terapie intensivă.”

16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB

I. Indicatia terapeutica:
Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

II. Criterii de includere:
Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă (inclusiv recidiva moleculara documentata, cu FLT3-ITD detectabilă) trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]).

Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

III. Contraindicatii:
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh),

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticanceroase si se administreaza in monoterapie.

Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea şi încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă :

Criterii	Doza de Gilteritinib
Sindrom de diferențiere	• Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică. • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2[a] sau un grad inferior.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	• Opriți tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF >500 msec	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.

Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	•Confirmați cu ECG în ziua 9. • Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	•Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remedierea pancreatitei. •Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3[a] sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	•Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1[a]. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]).
Planificarea TCSH.	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH. • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grefă contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc.[c]

a. Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.

b. Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

c. RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 10^9/L)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 10^9/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Nota:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

V. Monitorizarea tratamentului si Precautii:

- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF >500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.
- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remedierea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remedierea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.
- Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.
- Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați.Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate
- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.

- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot creşte expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.
- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care țintesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.
- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

VI. Prescriptori: tratamentul se initiaza si se continua de catre medicii in specialitatea hematologie sau oncologie medicală.”

17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 322, cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 322, cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM

A. <u>ASTM</u>

I. Indicație terapeutică

Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, și care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

II. Diagnosticul de astm

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului, Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) și Ghidului Societății Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezența simptomelor de astm şi a minim unul dintre următoarele criterii:

- creșterea VEMS post-bronhodilatator (20-30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL și minimum 12% din valoarea inițială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracția de oxid de azot în aerul expirat (FE_{NO}) de minim 50 părți per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentrația de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială)

Diagnosticul poate fi stabilit și anterior, dacă există documentația aferentă.

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)
2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)
3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:
   a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 3 luni
   b. tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant
   c. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.

IV. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu Bromidum 87µg / 5µg / 9µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test și Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaționale (Inițiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obținerii unui control bun al astmului, cu absența exacerbărilor în ultimul an, se poate coborî o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinație dublă CSI/BADLA în doze similare.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse sau a absenței beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaționale de reducere a tratamentului în cazul obținerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie și imunologie clinică sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

ANEXA NR. 1

1. Definiții și abrevieri

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obișnuit, și care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:

- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgență la UPU
- spitalizare de urgență

CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune ACT = Asthma Control Test
ACQ = Asthma Control Questionnaire

2. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori GINA 2025

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (pMDI, particule standard, HFA)	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000
Beclometazonă dipropionat (pMDI sau DPI, particule extrafine, HFA)	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonidă (DPI sau pMDI, particule standard, HFA)	200 - 400	> 400 - 800	> 800
Ciclesonidă (pMDI, particule extrafine, HFA)	80 - 160	> 160 - 320	> 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100		200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	> 250 - 500	> 500
Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard, HFA)	100 - 250	> 250 - 500	> 500
Mometazonă furoat (DPI)	Depinde de dispozitivul DPI – consultați informațiile despre produs		
Mometazonă furoat (pMDI, standard particle, HFA)	200 - 400		> 400

3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la scoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2 - 3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum 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 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori De puține ori De câteva ori De multe ori De foarte multe ori Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-ați trezit dimineața?	0 1 2 3 4 5 6	Nu am avut simptome Simptome foarte slabe Simptome slabe Simptome moderate Simptome destul de grave Simptome grave Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățiledvs. din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc limitat/ă Foarte puțin limitat/ă Puțin limitat/ă Moderat limitat/ă Foarte limitat/ă Extrem de limitat/ă Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauzaastmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc Foarte puțină Puțină Moderată Destul de multă Multă Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori Puțin timp O perioadă moderată de timp Mult timp Cea mai mare parte din timp Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecarezi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	0 1 2 3 4 5 6	Deloc 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 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. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.

B. BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC)

I. Indicație terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dual: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dual)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
   a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 – vezi punctul 2 din Anexa 2) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
   b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu Bromidum 87µg / 5µg / 9µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 88µg / 5µg / 9µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

ANEXA NR. 2

1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:
- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de

acțiune GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară
Globală mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

1. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Tușesc tot timpul	
Nu am secreții/mucus		Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Dorm profund	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM

I. Indicație terapeutică

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu o asociere dintre un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 35 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dual: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dual)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
   a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10, vezi punctul 2 din Anexa) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului

   b. ≥ 1 exacerbare moderată sau severă în ultimul an, apărută sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA; escaladarea tratamentului în cazul pacienților cu simptome majore sau cu risc de exacerbare se stabilește de către medicul curant în contextul clinic.

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Formoterolum + Glicopironium + Budesonidum 5µg / 7,2µg / 160µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

Terapia triplă în inhalator unic este preferată deoarece simplifică tratamentul și poate îmbunătăți atât aderența cât și tehnica inhalatorie.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

ANEXA

1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic

- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune
GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală
mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră								
EXEMPLU: Mă simt foarte bine							EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0	1	2	3	4	5	Tușesc tot timpul	
Nu am secreții/mucus							Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0	1	2	3	4	5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0	1	2	3	4	5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0	1	2	3	4	5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0	1	2	3	4	5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Dorm profund	0	1	2	3	4	5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0	1	2	3	4	5	Nu am energie deloc	
Scorul Total								

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

19. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 332, cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 332, cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

1. Leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (*small lymphocytic lymphoma - SLL) :*

- Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) netratate anterior care prezintă mutaţii şi pentru cei fără mutaţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.
- Acalabrutinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară, cu sau fără mutaţii.
- Acalabrutinibum în asociere cu Venetoclax* cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma – SLL) netratate anterior

2. Limfomul cu celule de manta (LCM):

- Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină şi rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)
- Acalabrutinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cu celule de manta (LCM) revidivat sau refractar netrataţi anterior cu un inhibitor al Tirozin Kinazei Bruton (TKB).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL):

- ca tratament de primă linie:
  - în monoterapie la pacienţii care prezintă mutaţii/deleţii;
  - în monoterapie la pacienţii fără mutaţii/deleţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină**;
  - în asociere cu obinutuzumab la pacienţii care prezintă mutaţii/deleţii;
  - în asociere cu obinutuzumab la pacientii fără mutaţii/deleţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină**.
  - în asociere cu Venetoclax*
  - în asociere cu Venetoclax şi obinutuzumab*

** pacienţii adulţi cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu Acalabrutinibum in monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab, pot beneficia de combinaţia cu Venetoclax cu sau fără obinutuzumab dacă se consideră necesar, conform modului de administrare din RCP şi asocierea se face începând cu luna a 3a de tratament cu Acalabrutinibum.*

*** inclusiv pacienti cu status IGHV nemutat*

- pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

2. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu limfom cu celule de manta (LCM):
- ca tratament de primă linie:
  - Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)
- ca tratament în linii subsecvente – în monoterapie la pacienți care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior, în cazul pacienților netratați anterior cu un inhibitor al TKB

III. CRITERII DE EXCLUDERE
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- sarcină[1] ;
- alăptarea;
- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C.

[1] *Criteriu relativ de excludere, doar dupa o analiza atenta beneficiu-risc; Acalabrutinibum nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutininb*

IV. TRATAMENT:
Forma de prezentare
Comprimate filmate, concentrație 100 mg

Doze
Doza de Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de Acalabrutinibum de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).
Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (SLL)

Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab
Tratamentul cu Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab: Acalabrutinibum în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 şi 2 (100 mg în ziua 1 şi 900 mg în ziua 2), 8 şi 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Tratamentul cu Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab se administreaza până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).
Acalabrutinibum trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.
Atunci când Acalabrutinibum este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.

Limfom cu celule de manta (LCM)

Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab
Acalabrutinibum se administrează în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m2 se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m2, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m2 în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.

Acalabrutinibum în monoterapie
Tratamentul cu acalabrutinibum în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile

Mod de administrare
Acalabrutinibum este indicat pentru administrare orală.
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Ajustarea dozelor
- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30ml/min) se va administra Acalabrutinibum numai dacă beneficiile tratamentul depăşesc riscurile şi aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de Acalabrutinibum în cazul reacţiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacţii adverse*

Reacție adversă	**Apariția reacției adverse**	**Modificarea dozei** (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile Toxicităţi non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	Prima şi a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg o dată pe zi.
	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinibum.

**Reacţiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.*

Tabelul 2. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse de grad ≥ 3* la pacienţii trataţi cu acalabrutinibum în asociere cu bendamustină şi rituximab

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină†	Modificarea dozei de acalabrutinibum
Neutropenie	În cazul neutropeniei de grad 3 sau 4‡: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum dacă neutropenia de grad 4 durează mai mult de 7 zile. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic, (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Trombocitopenie	În cazul trombocitopeniei de grad 3 sau 4: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum în cazul apariției trombocitopeniei de grad 3 cu sângerare semnificativă sau trombocitopeniei de grad 4. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ În cazul apariției celei de-a treia reacții adverse de trombocitopenie cu sângerare semnificativă se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum. Se va întrerupe definitiv administrarea a acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Altă toxicitate hematologică de grad 4§ sau toxicitate de grad 3 care nu poate fi tratată	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Toxicitate nonhematologică de grad 3 sau mai mare	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 1 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea acalabrutinibum în doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia

	bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	apariție a reacției adverse).¶ Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a treia apariție a reacției adverse.

**Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) versiunea 4.03.*

†În cazul în care nu au fost prezentate anumite toxicități în acest tabel, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului bendamustină.

‡Se va lua în considerare administrarea factorilor de creștere mieloizi înainte de ajustarea dozelor de bendamustină. §Limfopenia de grad 4 este o reacție adversă așteptată în urma administrării tratamentului cu bendamustină și rituximab. Pot fi efectuate modificări ale dozelor doar dacă medicul investigator consideră aceste modificări ca fiind importante clinic, precum în cazul apariției infecțiilor recurente.

¶ Dozele pot fi crescute la valorile inițiale conform deciziei medicului investigator dacă pacientul tolerează doze reduse pentru ≥ 4 săptămâni.

Pentru informații suplimentare privind tratamentul toxicităților vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului fiecărui medicament administrat în asociere cu Acalabrutinibum.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - nu trebuie administraţi concomitent cu Acalabrutinibum;
- În cazul unei intervenţii chirurgicale, trebuie analizate beneficiile şi riscurile întreruperii tratamentului cu Acalabrutinibum timp de cel puţin 3 zile înainte şi după intervenţie;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
  - testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
  - la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;
  - monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;
- La pacienţii care dezvoltă fibrilaţie atrială în timpul tratamentului cu Acalabrutinibum, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecţiuni tromboembolice. La pacienţii cu risc înalt de afecţiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante şi trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice decât Acalabrutinibum.
- Femeile cu potenţial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu Acalabrutinibum.

- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Acalabrutinibum si timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatice de Acalabrutinibum.

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

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

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficienţa tratamentului cu Acalabrutinibum în LLC şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

– criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei, şi
– clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu Acalabrutinibum se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină[2].

[2] Dupa o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

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

20. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346, cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346, cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul episoadelor depresive majore la adulţi (cod **321** conform CIM revizia a 10-a)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere
- Diagnostic confirmat de depresie majoră, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

2. Criterii de excludere
- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

III. Tratament
- La pacienții cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică iniţială şi de întreţinere este de 10mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5mg (doză minimă zilnică) şi 20mg (doză maximă zilnică).
- La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani, doza iniţială este de 5 mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauţie la doze zilnice mai mari de 10 mg la această categorie de pacienţi.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

IV. Contraindicaţii
- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Prudenţă la asocierea unui alt antidepresiv.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

VIII. Prescriptori
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

21. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 364, cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 364, cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM

I. Indicația terapeutică
Tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament
Inițierea terapiei cu dapagliflozinum este indicată pentru pacienții adulți cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată* și care prezintă:

1. eRFG 25-60 ml/min1.73 m^2 indiferent de nivelul albuminuriei**
2. eRFG 60-75 ml/min/1.73 m2 și raport albumină urinară/creatinină urinară (RACu) ≥ 3.39 mg/mmol (sau ≥30 mg/g).
3. eRFG > 75 ml/min/1.73 m2 și raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 3.39 mg/mmol (sau ≥30 mg/g) , dar < 22.6 mg/mmol (sau < 200 mg/g).

**La pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care nu pot primi tratament nefroprotector standard deoarece prezintă contraindicații sau intoleranță la inhibitori ai SRAA, se mențin aceleași criterii de eRFG și albuminurie.*
***La pacienții cu RFGe între 25 și 60 ml/min/1.73m2 nu este necesară determinarea raportului albumină urinară/ creatinină urinară, pentru inițierea tratamentului cu dapagliflozin.*

2. Criterii de excludere
- Vârsta sub 18 ani;
- Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
- RFGe <25 ml/minut la momentul inițierii tratamentului;
- Sarcină și alăptare;
- Infecții active ale tractului urinar;
- Pacienți cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă;
- Pacienți cu transplant renal;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți;
- Afecțiuni ereditare rare: intoleranța la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

III. Tratament
Doze și mod de administrare
Doza recomandată de dapagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi, pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Contraindicații
Dapagliflozinum este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare
- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienților cu Boală cronică de rinichi și diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică).
- Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcție de RFGe.
- Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFGe ≥25 ml/min/1,73 m^2. Din cauza experienței clinice limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu RFGe <25 ml/min/1,73 m^2. Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt daca RFGe scade sub 25 ml/min/1.73m^2 și poate fi continuat până la momentul inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă sau transplant renal).
- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.
- La vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- Dapagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidrați de carbon care induce scăderea insulinei și creșterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creșterea acizilor grași liberi în plasmă și, consecutiv, a corpilor cetonici. Deoarece riscul de cetoacidoză euglicemică crește în caz de post prelungit, afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale majore, pacienții vor fi instructați ca în aceste situații să întrerupă temporar tratamentul și să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Dapagliflozinum crește natriureza și eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudență la pacienții cu Boală cronică de rinichi și risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situații care pot duce la depleție volemică – afecțiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenții chirurgicale majore, pregătire pentru investigații endoscopice sau imagistice - pacienții vor fi instructați să consulte medicul. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea presiunii arteriale inclusiv în ortostatism, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți serici) și întreruperea temporară a administrării. Din același motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauții.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum și se va institui tratamentul specific.
- Dacă pacientul dezvoltă infecții ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea și momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparțin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcție de indicații și contraindicații.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcție de indicații și contraindicații, de către medicul specialist nefrolog (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).

VI. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).

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

a. Siguranța tratamentului:
- Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică;
- Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic.

Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum.
Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficacitatea tratamentului:
- Clinic: ameliorarea simptomatologiei;
- Paraclinic: RFGe și RACU.

VII. Prescriptori
Inițierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Bolii cronice de rinichi se va face de către medii cu specialitatea nefrologie. Medicii cu specialitatea medicină internă sau specialitatea medicină de familie pot iniția prescripția de Dapagliflozinum doar pentru tratamentul pacienților cu boală cronică de rinichi cu risc moderat (categoriile G3aA1 (eRFG 45-59 ml/min/1.73m2, indiferent de albuminurie), G1A2 (eRFG > 90 ml/min/1.73m2 și RACu între 30 și 200 mg/g) și G2A2 (eRFG cuprins între 60 și 89 ml/min./1,73m² și RACu între 30 și 200 mg/g).
Continuarea tratamentului inițiat de către medicii cu specialitatea nefrologie pentru pacienții cu boală cronică de rinichi poate fi efectuată și de către medicii cu specialitatea medicină internă sau specialitatea medicină de familie, în dozele și pe durata recomandată.

Însă, dacă apar evenimente intercurente acute sau care impun precauții în administrare, este necesară aplicarea regulii „ sick-day”, respectiv oprirea temporară a terapiei cu Dapagliflozinum și reevaluarea cât mai rapidă de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicației de continuare, respectiv de durata întreruperii temporare sau necesitatea întreruperii definitive a tratamentului cu Dapagliflozinum.”

22. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM

Introducere

Bulevirtidum (BLV) este un lipopeptid mirystoylat alcătuit dintr-un lanț de 47 de aminoacizi din structura domeniului pre-S1 al AgHBs mare, care se leagă de receptorul celular specific de intrare al VHB în celula hepatică – peptidul co-transportor sodiu-taurocolat (natrium-taurocholate cotransporting polypeptide; NTCP), localizat la nivelul membranei bazolaterale a hepatocitelor – blocând intrarea în celulă a VHB și VHD. Administrarea continuă a BLV reduce progresiv proporția celulelor hepatice infectate și diseminarea infecției VHD VHB-mediată (nu și răspândirea infecției VHD independentă de VHB/NTCP, prin intermediul diviziunii celulare a hepatocitelor infectate).

I. Indicația terapeutică

Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN-VHD plasmatic (seric) detectabil și la pacienți copii si adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg. cu boală hepatică compensată.

II. Obiectivul terapiei

Obiectivul terapiei cu BLV este încetinirea/oprirea progresiei bolii hepatice, prevenirea apariției cirozei, decompensării și complicațiilor hepatice, inclusiv prevenirea apariției hepatocarcinomului. Adițional, tratamentul cu BLV are ca scop reducerea mortalității de cauză hepatică, creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu co-infecție VHB-VHD.

III. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

A. Criterii de eligibilitate (includere)

Pacienții adulți, adolescenți și copii cuvârsta peste 3 ani (peste 10 kg) cu boală hepatică compensată VHB plus VHD (hepatită cronică, indiferent de gradul fibrozei și ciroză hepatică compensată Child A și MELD <15 la momentul evaluării și în antecedente) cu replicare activă VHD (ARN-VHD detectabil) cu/fără replicare VHB sunt candidați pentru tratamentul antiviral specific cu BLV.

1. Criterii virusologice:

- anticorpi anti-VHD pozitivi de tip IgG sau totali detectați prin tehnici validate în laboratoare acreditate;
- AgHBs pozitiv, de preferat efectuat printr-o metodă cantitativă validată într-un laborator acreditat;
- AgHBe pozitiv/negativ;
- ADN-VHB detectabil/nedetectabil;
- ARN-VHD detectabil prin tehnici de tip ***real time*** **(RT)-PCR** standardizate, cu sensibilitate adecvată efectuat într-un laborator acreditat.

2. Criterii biochimice:

- ALT (TGP) sau/și AST (TGO) indiferent de valoare (normală sau crescută).

B. Evaluare pre-terapeutică

1. Evaluarea infecției VHD:

– Anticorpi IgG sau totali anti-VHD; ARN-VHD – determinare cantitativă.

2. Evaluarea infecției VHB:

– AgHBs, AgHBe/anti-HBe, ADN-VHB – determinare cantitativă.

3. Evaluarea stadiului afecțiunii hepatice:

– Hemograma completă, biochimie extinsă (care să cuprindă ALT (TGP), AST(TGO), fosfataza alcalină, GGT, bilirubina, albumina), coagulograma;
– Markeri tumorali (AFP, CA 19-9);
– Fibroscan sau Fibro/ActiTest/Fibromax/ELF, Ecografie abdominală, CT/RMN (la nevoie: AFP>100ng/ml, ficat macronodular, cu noduli >2 cm), endoscopie digestivă superioară (Fibroscan: > 20kPa, trombocite < 100.000/mmc);
– Biopsie hepatică - în situația în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigațiile non-invazive și examenul clinic nu sunt concluzive) sau poate influența managementul pacientului.

4. Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente

– Anticorpi anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat;
– În cazul unor comorbidităţi sau/și tratament cronic pentru afecțiuni extrahepatice se recomandă evaluări specifice pentru afecțiunile asociate (cardio-vasculară, respiratorie, metabolică, neurologică, psihiatrică etc.), pentru care este necesar un raport medical eliberat de către medicul specialist care îngrijește afecțiunea asociată coinfecției VHB-VHD prin eliberarea unei scrisori medicale. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu afecțiuni severe cu speranță de viață limitată, unde decizia de inițiere a tratamentului va fi luată după o consultare între medicul specialist care îngrijește afecțiunea respectivă și medicul care prescrie medicația cu BLV;
– Identificarea co-factorilor care pot influența negativ evoluția sub tratament și consilierea pacienților în vederea eliminării/controlului acestora (alcool, tutun, obezitate etc.);
– Consilierea în vederea complianței și aderenței la tratament.

NB. Întrucât conform RCP- ului medicamentului sunt atenționări cu privire la populația vârstnică (>65 de ani), insuficiența renală cronică, femeile care alăptează sau care sunt în perioada fertilă și nu folosesc o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului, considerăm că aceste categorii de pacienți își vor asuma eventualele reacții adverse/complicații ce pot apărea în cursul tratamentului, prin semnarea consimțământului informat prevăzut în Anexă.

C. Criterii de excludere/contraindicații

– Pacienți cu vârsta mai mică de 3 ani (sau cu greutate sub 10kg), la care siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite;
– Femei gravide, pe toata perioada sarcinii;
– Pacienții cu ciroza decompensată (Child B și C);
– Pacienții cu contraindicații/alergie/reacții adverse cunoscute sau dezvoltate după inițierea tratamentului cu BLV.

IV. Tratament

Mod de administare (posologie)

Doza optimă și durata terapiei cu BLV nu sunt stabilite cu precizie, iar recomandările actuale pot fi revizuite în acord cu recomandarile ulterioare ale ghidurilor de specialitate. BLV trebuie administrat în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 ore ± 4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleoditic pentru tratamentul infecției preexistente cu virusul hepatitic B (VHB). Doza recomandată pentru copii și adolescenți este în funcție de greutate, așa cum se detaliază în tabelul de mai jos. În conformitate cu recomandările Ghidului European (EASL, august 2023) pentru Managementul Hepatitei Delta, administrarea concomitentă a unui analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției co-existente cu VHB este indicată pentru toți pacienții cu infecție cronică VHB și ADN-VHB> 2000UI/L și pentru pacienții cu ciroză hepatică compensată și ADN VHB pozitiv, indiferent de valoarea acestuia, pe perioadă nedeterminată sau la indicația medicului curant. Pacienții în tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici vor continua acest tratament în asociere cu terapia cu BLV, pe termen nedefinit.
Combinația de (Peg)Interferon alfa 2a (conform RCP-ului produsului) și BLV poate fi luată în considerare la pacienții fără intoleranță cunoscută / fără contraindicații (Peg)Interferon. Asocierea Bulevirtidum cu (Peg)interferon este la latitudinea medicului prescriptor, ținând cont de prezența contraindicațiilor, a intoleranței cunoscute la interferon, și estimarea gradului de aderență la o terapie combinată ce poate cumula și reacțiile adverse ale Peg-Interferon alfa 2a. Terapia combinată cu Bulevirtidum-(Peg)Interferon la acești pacienți se administrează pe perioadă determinată (2 ani) cu evaluarea răspunsului terapeutic la 6 luni în cursul terapiei. Până în prezent conform ghidului EASL nu sunt suficiente date care să ateste beneficiul suplimentar al terapiei combinate și care să îl recomande ca tratament de primă linie.

Dozele pentru pacienții copii și adolescenți care folosesc bulevirtidum 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Greutate corporală (kg)	Doză de bulevirtidum reconstituită 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă (ml)	Doză zilnică de bulevirtidum
10 kg până la < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg până la < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg și peste	1 ml	2 mg

Durata tratamentului
Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului cu BLV în monoterapie, indiferent de asocierea cu analogii nucleozidici/nucleotidici pentru VHB. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic, biochimic sau virusologic (a se vedea pct VII).

Având în vedere mecanismul de acțiune al bulevirtidum (BLV), care constă în inhibarea intrării de novo a VHB/VHD în hepatocite prin blocarea NTCP și în absența unui efect antiviral direct asupra replicării virale, este de așteptat ca declinul ARN VHD să se producă lent, gradual și să fie uneori întârziat. În acest context, evaluarea răspunsului terapeutic trebuie să integreze nu doar dinamica virusologică, ci și parametrii biochimici, beneficiul clinic global și markerii neinvazivi ai afectării hepatice. Datele disponibile pentru BLV 2 mg din studiul MYR 301 și din experiența real life (SAVE-D) susțin un beneficiu terapeutic consistent, demonstrat prin ameliorarea parametrilor urmariți, printr-un impact favorabil asupra calității vieții, asupra stadiului fibrozei hepatice și asupra evoluției clinice pe termen lung.
În mod particular, evaluarea pacienților care au prezentat o reducere <2 log a ARN VHD la săptămâna 96 evidențiază faptul că un răspuns virusologic aparent suboptimal la acest moment temporal nu trebuie interpretat automat ca lipsă de beneficiu terapeutic. Dimpotrivă, aceste date sugerează că, la un subset relevant de pacienți, beneficiul clinic și biologic poate continua să se acumuleze sub tratamentul cu BLV, susținând necesitatea menținerii terapiei pentru o durată de cel

puțin 144 de săptămâni, atunci când aceasta este bine tolerată și asociată cu beneficiu clinic (a se vedea pct. VII).
În același timp, datele referitoare la întreruperea tratamentului cu BLV din studiul MYR 301 arată că oprirea tratamentului în absența unui control susținut al bolii poate conduce la rebound viral, agravare biochimică și implicit la o posibilă deteriorare clinică, motiv pentru care, reluarea promptă a tratamentului este justificată dacă terapia a fost întreruptă. În consecință, aderența și prelungirea perioadei de tratament trebuie considerate elemente esențiale pentru maximizarea eficacității BLV în practica clinică. În concordanță cu ghidul EASL, se recomandă ca tratamentul cu BLV să nu fie întrerupt atât timp cât există beneficiu clinic. Această abordare este susținută de particularitățile terapiei, de posibilitatea unei disocieri între răspunsul virusologic și cel biochimic și de faptul că, la unii pacienți, răspunsul virusologic relevant poate deveni evident doar după o expunere terapeutică prelungită (a se vedea pct. IX).

În monoterapia cu BLV, întreruperea tratamentului în acest context poate fi aplicată în 2 situații:
- seroconversia susținută în sistemul AgHBs (cu verificarea AgHBs/AcHBs de cel puțin două ori într-un interval de minumum 6 luni);
- pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (apariția complicațiilor sau a decompensării conform pct. VII).

V. Monitorizare terapeutică
Pacienții vor fi incluși de către medicii prescriptori la începutul terapiei într-o bază de date electronică aparținând registrului de screening pentru hepatite cronice virale dezvoltat la Institutul Național de Sănătate Publică (INSP).

În acest scop unitățile sanitare care au medici specialiști de gastroenterologie sau specialiști de boli infecțioase în contract cu o casă de asigurări de sănătate și care consideră că au facilitățile necesare pentru efectuarea investigațiilor specifice și pentru managementul reacțiilor adverse și a complicațiilor apărute în timpul terapiei vor solicita credențiale de utilizator de registru către Institutul Național de Sănătate Publică prin intermediul Direcțiilor de Sănătate Publică Județene (DSP).

Monitorizarea terapiei va include și introducerea parametrilor de monitorizare în acest registru, precum și a reacțiilor adverse raportate, managementul acestora, decizia de continuare sau întrerupere a terapiei.
Pentru a exclude o prezentare suplimentară a pacientului la medicul prescriptor, acesta va putea elibera prima rețetă dacă pacientul întrunește criteriile de includere în tratament, urmând ca în intervalul până la eliberarea celei de-a doua rețete să fie introduse toate datele solicitate de registru.

Reacțiile adverse, managementul, decizia de continuare sau întreruperea tratamentului vor fi introduse în registru în maxim 72h de la instalarea evenimentului advers sau de la decizia de continuare/întrerupere a terapiei.
Reacțiile adverse vor trebui raportate și prin sistemul național de raportare al ANMDMR.

VI. Monitorizarea în cursul tratamentului
Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică
- Nivelul ARN-VHD trebuie determinat la fiecare 12 luni (48 săptămâni) sau oricând, atunci când situația clinică o impune (deteriorare clinică, creșterea valorilor transaminazelor);
- Testele biochimice corelate cu activitatea bolii [ALT (TGP) /AST (TGO), GGT], hemograma și testele care reflectă disfuncția hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni (24 săptămâni) sau ori de câte ori este nevoie, în funcție de stadiul bolii hepatice;

– Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei cu BLV sau mai frecvent în funcție de stadiul afecțiunii;
– Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni (24 săptămâni) interval în cursul terapiei cu BLV, în funcție de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru apariția hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariției ascitei;
- AgHBs, ac. anti-HBs și ADN-VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni (24 săptămâni) în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV. In cazul in care ADN-VHB e nedetectabil in timpul terapiei cu analogi, monitorizarea se va efectua la 12 luni.

Se recomandă ca monitorizarea clinică, virusologică și imagistică necesară (inclusiv evaluarea gradului de fibroză) pentru aprecierea continuării terapiei să se efectueze la 48 săptămâni. Intervalul 48-52 săptămâni (perioada în care pacientul se află încă în tratament), permite medicului curant să obțină rezultatele biochimice, imagistice și virusologice și implicit să formuleze recomandarea de continuare a terapiei.

Se recomandă ca evaluarea cantitativă a ARN-VHD pre-terapeutic și în cursul monitorizărilor să fie efectuată la același laborator, pentru a minimaliza variabilitatea datorită tehnicilor diferite.

Nota 1: Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică și imagistică se realizează în centrele care au inițiat tratamentul; aceleași centre vor face și recomandarea de continuare/oprire a terapiei.

VII. Evaluarea răspunsului terapeutic și a beneficiului clinic

Răspunsul terapeutic la BLV în monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției coexistente cu virusul hepatitic B (VHB) se poate evalua prin determinarea valorilor ARN-VHD care trebuie să întrunească următoarele criterii pentru a defini un raspuns terapeutic : ARN-VHD nedetectabil sau reducerea cu $2\log_{10}$ din valoarea pre-terapeutică (raspuns virusologic) sau ALT/AST normale la 1 an (48 de săptămâni) de tratament.

Beneficiul clinic se definește prin oricare din cele trei: absența progresiei stadiului fibrozei hepatice (la teste non-invazive – bazate pe elastografie sau biomarkeri), ameliorarea disfuncției hepatice (evaluată prin scoruri funcționale hepatice: Child-Pugh, MELD) sau prevenirea complicațiilor cirozei hepatice.

VIII. Monitorizarea și tratamentul reacțiilor adverse

BLV este bine tolerat, fără efecte adverse semnificative care să impună oprirea terapiei.
Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:
- Fatigabilitate, greață, cefalee, vertij, leuco-trombopenie;
- Reacții adverse la locul injecției s.c.;
- Creșterea nivelului plasmatic al acizilor biliari fără disfuncție hepatică sau prurit, reversibilă la întreruperea tratamentului;
- Decompensarea hepatică;
- Reactivarea transaminazelor.

Monitorizarea va fi făcută de către medicul curant care prescrie rețetele lunare împreună cu medicul prescriptor ce a inițiat terapia (dacă rețetele ulterioare au fost eliberate de către alt medic decât medicul prescriptor inițial).

Este necesar să se acorde o atenție specială persoanelor cu vârsta peste 65 ani, pacienților cu insuficiența renală cronică, pacienților cu coinfecții (HIV, HCV) (nu există studii/date privind siguranța și eficiența tratamentului în aceste situații). Suplimentar, conform RCP-ului produsului este preferabil să nu fie administrat la femeile însărcinate și la femeile de vârsta fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă.

IX. Criterii de oprire a tratamentului

1. **Lipsa răspunsului virusologic sau a beneficiului clinic (pct. VII)**
2. **Decompensarea apărută în cursul terapiei**
3. **Seroconversia suținută în sistemul AgHBs**

Oprirea tratamentului cu BLV poate duce la reactivarea infecției cu VHD și VHB și la exacerbarea hepatitei. În cazul opririi tratamentului trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică, inclusiv nivelurile transaminazelor, precum și încărcătura virală a ADN-VHB și a ARN-VHD.
În cazul întreruperii tratamentului cu BLV, ARN-VHD trebuie testat și după 1, 3, 6, 12 luni și ulterior, anual, pentru a monitoriza recidiva replicării virale. Tratamentul poate fi reluat în acest caz în baza beneficiului clinic.
Se recomandă oprirea tratamentului la valori ale transaminazelor >10 ori peste valoarea maximă a normalului și în oricare altă situație pe care medicul curant o consideră amenințătoare de viață.
În cazul în care se observă lipsa de aderență la tratament (intreruperea voluntara a tratamentului din partea pacientului) medicul prescriptor va specifica în registru acest eveniment și va decide reluarea sau oprirea definitivă a terapiei la acel pacient.

Nota 2: Întreruperea tratamentului cu BLV va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.

X. Prescrierea tratamentului

Tratamentul se inițiază de către medicii din specialitatea gastroenterologie şi medicii din specialitatea boli infecţioase, numiți medici prescriptori, din unitățile sanitare aflate în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, care au capacitatea tehnică de a efectua toate investigațiile menționate în evaluarea pre-terapeutică.

Rețetele de continuare a tratamentului pot fi eliberate, în baza scrisorii medicale emise de către medicii prescriptori din specialitatea gastroenterologie şi specialitatea boli infecţioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul, care vor avea implicit si responsabilitatea supravegherii evoluției sub tratament, iar în cazul unor evenimente adverse semnificative va colabora cu medicul prescriptor care a inițiat terapia.
Tratamentul va fi prescris lunar, pentru o perioada de 30 de zile, o cutie de Bulevirtidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile.

ANEXA

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT PENTRU TRATAMENT

Subsemnata/ul .....

CNP : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Domiciliat/ă în str…… nr. …, bl. …, sc. …, et. …., ap....

sector…..., localitatea……., judeţul……., telefon.....

având diagnosticul

sunt de acord să urmez tratamentul cu

□ PEGINTERFERONUM ALFA 2 A …….....

□ BULEVIRTIDUM …….....…..

şi cu o durată de □ 24 săptămâni □ 52 săptămâni □ nedeterminată

- Am fost informat/ă asupra conţinutului, importanţei şi consecinţelor administrării acestei terapii.
- Am fost informat că până în prezent nu sunt date/studii cu privire la populația vârstnică (>65 de ani), insuficiența renală cronică și femeile care alăptează, și îmi asum reacțiile adverse.
- Am fost informat (ă) să folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului având în vedere că nu sunt studii cu privire la teratogenitatea medicamentului.
- Am fost informat/ă că există o probabilitate mare (45 – 46%) ca tratamentul să nu fie eficient.
- Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
- Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
- Mă oblig să anunţ medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.
- Mă oblig să informez medicul curant detratamentele antivirale pe care le-am urmat anterior şi să dau toate detaliile cu privire la acesta.
- Mă declar de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor adverse sau a lipsei de răspuns terapeutic.

- Medicul prescriptor care supraveghează pacientul pe perioada tratamentului este …….....

- Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

…….....

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma? DA / NU

2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament? DA / NU

3. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament? DA / NU

4. Aţi înţeles că reacţiile adverse ale acestui tratament, care pot avea consecinţe asupra sănătăţii dumneavoastră, putând conduce chiar la deces, pot impune oprirea tratamentului? DA / NU

Sunt de acord cu prelucrarea datelor cu caracter personal, în conformitate cu prevederile Regulamentului (UE) nr. 679/2016 al Parlamentului European și al Consiliului Uniunii Europene privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor) şi cu prevederile legale în vigoare, în scopul acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate din România.

Data ..... Semnătura pacientului .....”

23. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 367, cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 367, cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM

I. Indicația terapeutică
Leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în faza cronică (LMC-FC Ph+).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

a) Pacienți adulți nou diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în fază cronică (LMC-FC Ph+) .
b) Pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază.

2. Criterii de excludere
Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Tratament
Doze
Doza zilnică totală recomandată de Asciminibum este de 80 mg. Asciminibum poate fi administrat oral fie ca 80 mg o dată pe zi, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi, sau ca 40 mg de două ori pe zi la intervale de aproximativ 12 ore .

Pacienţii care trec de la administrarea dozei de 40 mg de două ori pe zi la doza de 80 mg cu utilizare o dată pe zi trebuie să înceapă să ia Asciminibum o dată pe zi la aproximativ 12 ore după ce au luat ultima doză din schema cu administrare de două ori pe zi şi apoi să continue cu 80 mg o dată pe zi.

Pacienţii care trec de la doza de 80 mg cu utilizare o dată pe zi la doza de 40 mg administrată de două ori pe zi trebuie să înceapă să ia Asciminibum de două ori pe zi la aproximativ 24 ore după ce au luat ultima doză din schema cu utilizare o dată pe zi şi apoi să continue cu doza de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

In schema terapeutică cu administrare o dată pe zi:
Dacă se omite o doză și au trecut mai puțin de 12 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie utilizată conform programului.

Dacă o doză este omisă și au trecut mai mult de 12 ore, aceasta trebuie sărită și doza următoare trebuie administrată conform programului.

In schema terapeutică cu administrare de două ori pe zi:
Dacă se omite o doză și au trecut mai puțin de 6 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie utilizată conform programului.

Dacă o doză este omisă și au trecut mai mult de 6 ore, aceasta trebuie sărită și doza următoare trebuie

administrată conform programului.
Tratamentul cu Asciminibum trebuie continuat atâta timp cât exista beneficiu clinic sau pâna la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Modificarile dozei din cauza reacțiilor adverse
Doza inițială este de 80 mg o dată pe zi sau 40 mg de două ori pe zi, în timp ce doza redusă este de 40 mg o dată pe zi, respectiv 20 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1. Administrarea Asciminibum trebuie întreruptă definitiv la pacienții care nu pot tolera o doză de 40 mg o dată pe zi sau 20 mg de două ori pe zi.

Tabelul 1 - Programul de modificare a dozei de asciminibum pentru gestionarea reacțiilor adverse

Reactie adversă	**Modificarea dozei**
Trombocitopenie și/sau neutropenie	
NAN<1,0 x 10^9/l și/sau numarul de trombocite <50 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea asciminibum până când NAN≥1 x 10^9/l și/sau numărul de trombocite≥50 x 10^9/l. Dacă se rezolvă: – În interval de 2 săptămâni: se reia la doza inițială. – După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă. Pentru trombocitopenie și/sau neutropenie severe recurente, se oprește administrarea asciminibum până la NAN≥1 x 10^9/l și trombocite≥50 x 10^9/l, apoi se reia la doză redusă.
Creșterea asimptomatică a amilazei și/sau lipazei	
Creștere >2,0 x LNS	Se întrerupe administrarea asciminibum până când <1,5 x LNS. – Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doza redusă, se întrerupe definitiv. – Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita.
Reacții adverse de natură non-hematologică	
Reacții adverse de gradul 3 sau peste[1]	Se întrerupe administrarea asciminibum până se revine la gradul 1 sau sub acest grad. – Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă. – Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.
NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară *[1] Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03.*	

Mielosupresie
Trebuie efectuate hemoleucograme complete la intervale de două săptămâni în primele 3 luni de tratament și apoi lunar sau după cum este clinic indicat. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale mielosupresiei.
În funcție de severitatea trombocitopeniei și/sau neutropeniei, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv conform Tabelului 1.

Toxicitate pancreatica
Valorile lipazei si amilazei serice trebuie evaluate lunar pe durata tratamentului cu Asciminibum sau după cum este indicat clinic. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale toxicității pancreatice. Trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă la pacienții cu pancreatită în antecedente. Dacă creșterile valorilor lipazei si amilazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, tratamentul trebuie întrerupt temporar și trebuie avute în vedere teste adecvate de diagnosticare pentru a exclude pancreatita.

În funcție de severitatea creșterilor valorilor lipazei si amilazei serice, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv conform Tabelului 1.

Prelungirea intervalului QT
Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme înainte de începerea tratamentului cu Asciminibum şi monitorizarea în timpul tratamentului după cum este clinic indicat. Trebuie corectate hipokaliemia şi hipomagneziemia înainte de administrarea Asciminibum şi monitorizate în timpul tratamentului după cum este clinic indicat.
Trebuie procedat cu precauție la administrarea Asciminibum concomitent cu medicamente cu risc cunoscut de inducere a torsadei vârfurilor

Hipertensiune arteriala
Hipertensiunea arterială şi alți factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați şi gestionati regulat, utilizând terapiile standard în timpul tratamentului cu Asciminibum.

Reactivarea hepatitei B
Pacienții trebuie testați pentru identificarea infecției HBV înainte de începerea tratamentului cu Asciminibum. Purtătorii HBV care necesită tratament cu Asciminibum trebuie atent monitorizați pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecției active HBV pe întreaga durată a tratamentului şi timp de câteva luni după terminarea terapiei.

Scăderea potențială a eficacităţii în cazul administrării schemei de tratament cu doza de 80 mg o data pe zi, comparativ cu schema de tratament cu doza de 40 mg de două ori pe zi
Echivalența eficacității dozelor diferite nu a fost demonstrată în mod oficial în studiile clinice. Datele de modelare clinică, farmacocinetică şi a răspunsului la expunere la pacienţii cu LMC-FC Ph+, trataţi anterior cu doi sau mai mulți ITK, sugerează că schema de administrare a dozei de 40 mg de două ori pe zi ar putea fi mai eficace decât schema de tratament cu doza de 80 mg o dată pe zi.

Lactoza
Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Monitorizarea raspunsului
Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se fac conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

V. Criterii de întrerupere
Intoleranța la tratament;
Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Prescriptori
Inițierea se face de către medicii din specialitațile hematologie sau oncologie medicală, după caz, iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau, pe baza scrisorii medicale, de catre medicii de familie desemnați.”

24. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 380, cod (D11AH05-BPOC): DCI DUPILUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

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

Dupilumabum este indicat la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere 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 asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat.

Această indicaţie se codifica la prescriere prin codul 526 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. <u>Criterii de includere</u>

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 asociere: 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 asociere de un LABA şi 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/μL la includere
   - ≥ 150 celule/μL la includere și tratamentul a minim 2 exacerbări moderate sau a unei exacerbări severe cu corticosteroizi sistemici în ultimul an anterior inițierii tratamentului cu Dupilumabum

2. <u>Criterii de excludere</u>

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

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată de Dupilumabum 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 Dupilumabum.

3. Mod de administrare

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

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 Dupilumabum, anterior utilizării, potrivit punctului Instrucțiuni de utilizare de la sfârșitul prospectului.

Dupilumabum 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.

Dupilumabum 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 Dupilumabum 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 Dupilumabum.

Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (includ 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 Dupilumabum 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 Dupilumabum. Dacă pacienții se infestează în timpul tratamentului cu

Dupilumabum şi nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea Dupilumabum trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

- Pacienții aflați în tratament cu Dupilumabum 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 şi vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Dupilumabum, întrucât siguranța şi eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii şi vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu Dupilumabum.
- Dupilumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomanda şi opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaşte dacă Dupilumabum 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 Dupilumabum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă şi opinia medicului pediatru/neonatolog.
- Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu Dupilumabum. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv şi sub directa 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.
- Intercurentele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de Dupilumabum şi trebuiesc tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

IV. Monitorizarea tratamentului cu Dupilumabum

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

În cazul în care medicul curant decide continuarea tratamentului cu Dupilumabum 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) şi numărul de exacerbări moderate şi 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 Dupilumabum 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 şi la planul scris de acțiune privind controlul bolii
   - lipsa răspunsului la tratament (două sau mai multe exacerbări 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 Dupilumabum 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.”

25. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 386 cod (L01EX22): DCI SELPERCATINIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

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

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

A. <u>CANCER PULMONAR</u>

<u>Indicaţie terapeutică</u>:

1. Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulţilor 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 şi/sau chimioterapie pe bază de săruri de platină.
2. Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulţilor cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer, NSCLC) în stadiu avansat, cu fuziunea genei RET, netratat anterior cu un inhibitor RET, ca tratament de primă linie.

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

B. <u>CANCER TIROIDIAN</u>

<u>Indicaţie terapeutică</u>:

1. Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta de 12 ani şi peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutaţii RET şi care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib şi/sau vandetanib.
2. Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta de 12 ani şi peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutaţii RET, ca tratament de primă linie.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 146 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

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

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

- Prezintă fuziunea genei RET
- **Indicaţia 1 – pacienţi care au primit anterior imunoterapie şi/sau chimioterapie pe bază de săruri de platină**
- **Indicaţia 2 – pacienţi fără tratament anterior pentru boala avansată; sunt eligibili pacienţii care au primit tratament neoadjuvant/adjuvant și care au progresat la cel puțin 6 luni de la incheierea tratamentului**
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG PS 0-2

2. Pacienți cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat care:
- Prezintă mutații/fuziuni ale genei RET
- **Indicaţia 1 – pacienţi care au primit anterior terapie sistemică cu cabozantinib și/sau vandetanib**
- **Indicaţia 2 – pacienţi fără tratament anterior pentru boală avansată**
- Vârsta ≥ 12 ani
- ECOG PS 0-2

III. CRITERII DE EXCLUDERE – pentru toate indicațiile:
Hipersensibilitate la substanta activă sau la oricare dintre excipienti.

IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE:
Doza recomandată de Selpercatinib în funcţie de greutatea corporală este:
- mai puţin 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 orala.

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 reacţii adverse poate impune întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor. Modificările dozei de Selpercatinib sunt prezentate rezumativ în tabelul 1.

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

Modificarea dozei	**Adulţi şi adolescenţi cu greutatea corporală ≥50 kg**	**Adulţi şi adolescenţi cu greutatea corporală <50 kg**
Doza iniţială	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 funcţie de vârstă.

În general, nu au fost observate diferenţe între pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani şi pacienţii mai tineri din punct de vedere al incidenţei evenimentelor adverse apărute pe durata tratamentului sau al eficacităţii tratamentului cu Selpercatinib. Datele disponibile de la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate.

2. **Insuficiență de organ**

Insuficienţă renală

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

Insuficiență hepatică

Este important ca pacienţii cu insuficienţă hepatică să fie atent monitorizaţi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu forme uşoare (scor Child-Pugh clasa A) sau moderate (scor Child-Pugh clasa B) de insuficienţă hepatică. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child-Pugh clasa C) trebuie trataţi cu doza de 80 mg de Selpercatinib de două ori pe zi.

3. Copii și adolescenți

Retsevmo nu trebuie utilizat la copii cu vârsta 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 prezinta semne de progresie imagistica, 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 desemnaţi.”

26. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 390, cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 390, cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM

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

Vosoritidum este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, 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 creșerea oaselor lungi; în timp însă sunt afectate și dezvoltarea scheletului axial și osificarea membranoasă ceea ce poate condue la: stenoza foramenului magnum, modificări în dezvoltarea coloanei vertebrale și a structurilor craniofaciale.

II. Diagnosticul pozitivse stabileşte 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 cand exista un istoric familial—prin prezența unui părinte afectat sau a unui copil cu acondroplazie dintr-o sarcina anterioară iar părinții solicită evaluare prenatală. De asemenea, este recomandat atunci când **ecografia fetală** evidențiază **semne sugestive pentru acondroplazie** (scurtare rizomelică a membrelor, 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 oferii detalii suplimentare despre morfologia faciesului si a membrelor. 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 membrelor); • 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 crestelor 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 si aparat locomotor** • Statura mica disproportionata • Scurtare rizomelica a membrelor superioare • Limitarea extensiei la articulatia cotului • Brahidactilie cu configuratie in „trident” a mainilor • Deformare in var a membrelor inferioare • Cifoza toracala, accentuata in mica copilarie • Lordoza lombara accentuata, aparuta odata cu debutul mersului **Craniu** • Macrocefalie cu proeminenta boselor frontale • Îngustarea foramen magnum • Dismorfie cranio-faciala cu hipoplazia masivului facial mijlociu • Punte nazala deprimata („nas in sa”), columela scurta, nari anteversate • Prognatism mandibular • Malocluzie dentara **Torace si aparat respirator** • Torace mic, plat, uneori in „clopot” **Abdomen si aparat digestiv** • Abdomen proeminent **Aparat auditiv** • Hipoacuzie de transmitere	**Caracteristici radiologice posibile la orice vârsta:** • Oase scurte, cu aspect tubular • Îngustarea progresivă a distanței interpediculare la nivelul coloanei lombare inferioare • Platispondilie • Proiecția anterioară a corpilor vertebrali • Os iliac cu aspect pătrat și acetabul orizontalizat • Col femural scurt • Anomalii metafizare ușoare, generalizate

III. Tratament

Tratamentul specific acondroplaziei este tratamentul cu **analogul modificat al peptidului natriuretic de tip C (PNC) - Vosoritidum**.

Tratamentul cu vosoritidum trebuie initiat cu aprobarea echipei multidisciplinare şi continuat prin medic endocrinolog/pediatru/genetician. Se recomandă să fie supravegheat de un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu acondroplazie, displazii scheletale genetice sau alte tulburari de creştere.

IV. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament
I. Criterii de includere în tratamentul cu vosoritidum
I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu Vosoritidum

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ:

1. Pacienţi cu vârsta ≥4 luni şi <18 ani
2. 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*
3. Prezența cartilajelor de creștere deschise la nivelul epifizelor oaselor lungi documentată cel puțin prin una din următoarele :
   - **Radiografii de genunchi bilateral** (tibie 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**;
   - **Viteză anuală de creștere mai mare de 1,5 cm/an**, evaluată pe o perioadă de cel puțin 6 luni.
4. Absența contraindicațiilor tratamentului, care se vor stabili în funcție de vizita de evaluare (a se vedea mai jos)

I.2. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. Pacienți cu alte variante patogene la nivelul genei FGFR3
3. Antecedente personale de hipotensiune arterială recurentă, simptomatică și necontrolată
4. Sarcina
5. Alăptarea
6. Pacienti 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 in centre cu expertiză în diagnosticul și terapia tulburărilor de creștere/a bolilor metabolice osoase rare și în acelasi 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 INIȚIALA 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 șoldurilor, examinarea clinică a scheletului, in 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 si 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 mobilitatii si simptomelor), opțional Chestionar evaluare a calitatii vietii (PEDSQLl sau APLES), Chestionar de evaluare a sanatatii copiilor (CHAQ), evaluarea independentei 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 tiroidiana (TSH, FT4)
- evaluări imagistice: radiografie bilaterala de genunchi cu evaluarea tibiei proximale si femurului bilateral (nu mai veche de 6 luni la pacientii la care a inceput pubertatea), respectiv radiografie de mână nondominantă nu mai veche de 1 an la cei la care nu a inceput pubertatea), IRM cranio-cerebral și coloană vertebrală, ideal cu acoperirea intregului canal rahidian , obligatoriu doar la cei *cu 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**.**

* *simptome/ semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară*

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 experienta în abordarea terapeutică a acondroplaziei sau displaziilor scheletale si altor tulburari de crestre in cadrul unei echipe multidisciplinare Aceasta echipa cuprinde pe langa cele trei specialitati si: ortopedie pediatrica, neurochirurgie, neurologie pediatrica, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată in centre cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Vosoritidum se administrează zilnic sub formă de injecție subcutanată. Doza recomandată este determinată de greutatea pacientului și este cuprinsă între 15-30 µg/kg corp, cu mențiunea că în general doza e 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 injectare 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 (telefonic 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 injectare, 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 INIȚIEREA 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 si coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină

serica, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină
- Inregistrarea istoricului medical: noi complicatii, interventii 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 si coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serica, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină, 25 OH vitamina D, PTH, TSH, FT4
- STEMS (screening zilnic al mobilitatii si 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, in functie de caz neurochirurgical
- Consult ORL
- Polisomnografie, la indicația echipei multidisciplinare, în funcție de vârstă, simptomatologie, rezultatele evaluărilor ORL, neurologice și pneumologice sau odata cu apariția unor noi complicații.
- Evaluare cardiologică cu EKG si ecocardiografie
- Consult ortopedie
- Evaluare dentară și ortodontică anuală începând cu vârsta de 4 ani
- 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
- 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				
Obtinerea 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 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, proteiene 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 neurochirugical	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	La indicația echipei multidisciplinare, în funcție de vârstă, simptomatologie, rezultatele evaluărilor ORL, neurologice și pneumologice sau odată cu apariția unor noi complicații*		
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

**Se vor decide momentul și intervalele de timp la care se efectuează*

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 4 luni - 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 și Oradea. În centrele desemnate se va constitui echipa multidisciplinara care să includă, alături din specialitățile amintite, medici în urmatoarele specialități: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrica, 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 putin 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

Domeniu	**Scor**	**Vârstă**	**Argumentați pentru acordarea acestui scor**	***Datorat unei leziuni?**
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 rotile				☐ Da ☐ Nu
10.Transfer: Toaletă				☐ Da ☐ Nu
11.Transfer duș/cadă				☐ Da ☐ Nu
12.Locomoție: mers/scaun cu rotile/ 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

Domeniu	**Scor**	**Vârstă**	**Argumentați pentru acordarea acestui scor**	***Datorat unei leziuni?**
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 Independență completă (Prompt, În siguranță)
6 Independență modificată (Dispozitiv)

AJUTOR – Dependență modificată
5 Supraveghere
4 Asistență minimă (subiectul = 75% sau mai mult)
3 Asistență moderată (subiectul = 50% sau mai mult)

Ajutor – Dependență completă
2 Asistență maximă (subiectul = 25% – 49%)
1 Asistență totală (subiectul = 0% – 24%)

Norme WeeFIM® pentru copiii de 3 până la 8 ani																				
Se aplică vârstelor (luni)	**36 > 39**	**39 > 42**	**42 > 45**	**45 > 48**	**48 > 51**	**51 > 54**	**54 > 57**	**57 > 60**	**60 > 63**	**63 > 66**	**66 > 69**	**69 > 72**	**72 > 75**	**75 > 78**	**78 > 81**	**81 > 84**	**84 > 87**	**87 > 90**	**90 > 93**	**93 > 96**
Normă pentru vârstă (luni)	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93
1 Mâncat	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	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	7
3 Îmbăiere	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	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	7
5 Îmbrăcare – Partea inferioară	4	4	4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	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
7 Vezică	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	7	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	7
Total Îngrijire personală	**34**	**36**	**38**	**39**	**41**	**42**	**43**	**45**	**46**	**47**	**49**	**50**	**51**	**52**	**54**	**55**	**56**	**56**	**56**	**56**
9 Transfer: Scaun/Scaun cu rotile	7	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	7
11 Transfer duș/cadă	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7
12 Locomoție: mers/scaun cu rotile/ mers în 4 membre/târâre	6	6	6	6	6	7	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	7
Total Mobilitate	**29**	**30**	**30**	**31**	**31**	**32**	**33**	**33**	**34**	**34**	**34**	**35**	**35**	**35**	**35**	**35**	**35**	**35**	**35**	**35**
14 Comprehensiune	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	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	7
16 Interacțiune socială	3	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	6	6	7	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	7
18 Memorie	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7
Total Cogniție	**24**	**25**	**26**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**30**	**31**	**32**	**32**	**33**	**33**	**34**	**34**	**35**	**35**	**35**	**35**
Total Motor	**63**	**66**	**68**	**70**	**72**	**74**	**76**	**78**	**80**	**81**	**83**	**85**	**86**	**87**	**89**	**90**	**91**	**91**	**91**	**91**
Total Cognitiv	**24**	**25**	**26**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**30**	**31**	**32**	**32**	**33**	**33**	**34**	**34**	**35**	**35**	**35**	**35**
Total	**87**	**91**	**94**	**96**	**99**	**102**	**105**	**108**	**110**	**112**	**115**	**117**	**119**	**120**	**123**	**124**	**126**	**126**	**126**	**126**

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 PERFORMANȚELOR 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 nicio dificultate**	**Cu oarecare dificultate**	**Cu multă dificultate**	**Incapabil să facă**	**Nu se aplică**
Se îmbracă, inclusiv șireturi și nasturi	o	o	o	o	o
Își șamponează părul	o	o	o	o	o
Își scoate șosetele	o	o	o	o	o
Își taie unghiile	o	o	o	o	o

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	o	o	o	o	o
Intră / iese din pat	o	o	o	o	o

3. ALIMENTAȚIE

Activitate	**Fără dificultate**	**Cu oarecare dificultate**	**Cu multă dificultate**	**Incapabil**	**Nu se aplică**
Taie singur carne	o	o	o	o	o
Ridică paharul la gură	o	o	o	o	o
Deschide o cutie nouă de cereale	o	o	o	o	o

4. MERS

Activitate	**Fără dificultate**	**Cu oarecare dificultate**	**Cu multă dificultate**	**Incapabil**	**Nu se aplică**
Mers afară pe teren plat	o	o	o	o	o
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 / piaptănă 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

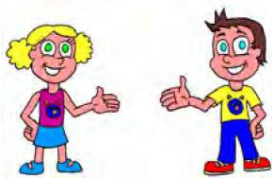
DESPRE ȘCOALĂ *(probleme cu…)*	**Niciodată**	**Aproape niciodată**	**Uneori**	**Deseori**	**Aproape întotdeauna**
1.Îmi este greu să fiu atent/ă la ore	0	1	2	3	4
2.Uit lucruri	0	1	2	3	4
3.Am dificultăți în a ține pasul cu temele	0	1	2	3	4
4.Lipsesc de la școală pentru că nu mă simt bine	0	1	2	3	4
5.Lipsesc de la școală ca să merg la doctor sau la spital	0	1	2	3	4

PedsQL 4.0 - Parent (8-12)

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 cerculetul 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 înghețata.	**Nu sunt deloc de acord**	**Sunt oarecum de acord**	**Sunt de acord**	**Sunt de acord în foarte mare măsură**	**Sunt complet de 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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei mă protejează.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii mei cred că înălțimea și înfățișarea mea sunt normale.	☐	☐	☐	☐	☐
Am probleme în a-mi găsi un prieten / o prietenă.	☐	☐	☐	☐	☐

4. Despre timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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 să fac ce îmi place.	☐	☐	☐	☐	☐
Găsesc haine care îmi plac.	☐	☐	☐	☐	☐
Cumpărăturile sunt dificile pentru mine (de ex. pentru că nu pot ajunge la unele lucruri).	☐	☐	☐	☐	☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mea mică este un subiect important în școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) diferit în școală/grădiniță față de ceilalți copii.	☐	☐	☐	☐	☐
Din cauza înălțimii mele sunt tachinat(ă) sau luat(ă) în râs la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Alți copii de la școală/grădiniță mă ajută.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt susținut(ă) de profesorii mei.	☐	☐	☐	☐	☐

6. Despre tratamentul tău medical

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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

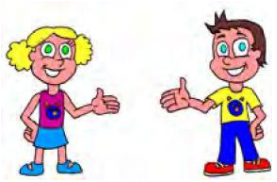
	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Cu ajutorul uneltelor mele pot să mă descurc singur(ă) în viața de zi cu zi (de ex. scăunel).	☐	☐	☐	☐	☐
Cu ajutorul dispozitivelor de sprijin pot să mă deplasez.	☐	☐	☐	☐	☐
Acasă, multe lucruri sunt adaptate la înălțimea mea (amenajări, mobilier).	☐	☐	☐	☐	☐

9. Despre corpul tău

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	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 oarecum de acord**	**Sunt de acord**	**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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
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.	☐	☐	☐	☐	☐
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 oarecum de acord	Sunt de acord	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 oarecum de acord	Sunt de acord	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 oarecum de acord	Sunt de acord	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.	☐	☐	☐	☐	☐

7. Reacțiile străinilor

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu este tratat de străini ca un copil obișnuit de vârsta lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii se holbează adesea la copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este dispus să răspundă la întrebările străinilor despre statura lui/ei mică.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Reacțiile străinilor îl/o deranjează pe copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama copilului meu sau râd de el/ea.	☐	☐	☐	☐	☐
Dacă străinii se uită la copilul meu, el/ea vorbește cu ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are curajul să ceară ajutorul străinilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Atenția străinilor din cauza staturii lui/ei mici îl/o rănește.	☐	☐	☐	☐	☐
Mulți oameni nu sunt familiarizați cu statura mică.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este deschis față de străini.	☐	☐	☐	☐	☐

8. Lucruri care îl/o ajută pe copilul dumneavoastră în viața de zi cu zi

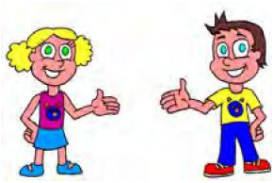
	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Cu ajutorul uneltelor sale, copilul meu se poate descurca singur(ă) în viața de zi cu zi (de ex. scăunel).	☐	☐	☐	☐	☐
Cu ajutorul dispozitivelor de sprijin, copilul meu se poate deplasa.	☐	☐	☐	☐	☐
Acasă, multe lucruri sunt adaptate la înălțimea copilului meu (amenajări, mobilier).	☐	☐	☐	☐	☐

9. Despre corpul copilului dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu nu poate alerga repede.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi este dificil să se deplaseze pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu poate ajunge la toate lucrurile.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este adesea în durere.	☐	☐	☐	☐	☐
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 de acord în foarte mare măsură**	**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 însuți

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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.	☐	☐	☐	☐	☐

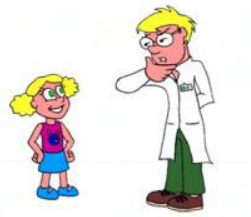
2. Despre familia ta

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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 oarecum de acord	Sunt de acord	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 oarecum de acord	Sunt de acord	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 oarecum de acord	Sunt de acord	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 deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt tratat(ă) de străini ca un copil obișnuit de vârsta 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

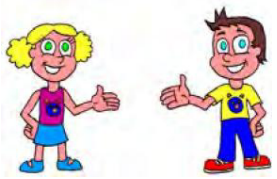
	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi este dificil să mă deplasez pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
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



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. 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 sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	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 sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	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 sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	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 sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	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.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu petrece prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Alți copii de la școală/grădiniță îl/o ajută pe copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este tratat cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este susținut de profesorii lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐

6. Reacțiile străinilor

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu este tratat de străini ca un copil obișnuit de vârsta lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama copilului meu sau râd de el/ea.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are curajul să ceară ajutor străinilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Îl/o doare pe copilul meu faptul că atrage atenția străinilor din cauza înălțimii sale.	☐	☐	☐	☐	☐

7. Despre corpul copilului dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi este dificil să se deplaseze pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are probleme cu corpul	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	**Sunt oarecum de acord**	**Sunt de acord**	**Sunt de acord în foarte mare măsură**	**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

27. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 393, cod (N07XX18): DCI VUTRISIRANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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 şi cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicaţia 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 in tratament

II.1 Criterii de includere in tratament

Initierea tratamentului cu Vutrisiranum se va face dupa stabilirea cu certitudine a diagnosticului in centre cu expertiza in managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/si hematologie), prin examen clinic si de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de catre un medic neurolog care are competenta oficiala in acest domeniu de explorari, este obligatoriu)

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, condiţiile 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, seringa 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 pacientii cu indicatia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului;

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

- **Cel putin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinica (si, dupa caz si de de laborator), in clinica universitara unde s-a initiat acest tip de tratament.**
- 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 eficace.

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 eficace. 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

Iniţierea tratamentului cu Vutrisiranum se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţii adulţi (peste 18 ani), într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog, care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

La inițiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică, dacă medicul curant apreciază că bolnavul/aparţinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitările sanitare care derulează acest program sau se poate face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea neurologie, hematologie, medicină internă, medicină de familie, situație în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmacii cu circuit deschis. Cel puţin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.”

28. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei 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) şi colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet şi stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicaţia tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (şi calprotectina, eventual şi cu evaluarea nivelului seric şi al anticorpilor împotriva produşilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare şi inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (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 pacienţilor cu BII se poate face şi prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.
Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.
Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional).

I. Criterii de diagnostic
1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere în greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului), histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie); endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane, iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei avansate (biologice sau cu molecule de sinteză țintite):
- Consimţământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este

indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul avansat
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.
2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului).
4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, tratamentul biologic, tratamentul cu molecule de sinteză ţintite (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 inducţia remisiunii, cât şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina cu următoarele indicaţii:
- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g)/24 h în proctite şi colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. **Imunomodulatoarele**: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

b. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.
c. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese/supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale).

IV. Tratamentul avansat (agenti biologici și molecule de sinteză țintite)
Indicațiile tratamentului avansat includ agenți biologici (Infliximabum – original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutanată, Adalimumabum – original și biosimilar, Vedolizumabum, Ustekinumabum– boala Crohn: original și biosimilar; colită ulcerativă: original, Risankizumabum) și molecule de sinteză țintite (Tofacitinibum, Upadacitinibum, Filgotinibum, Ozanimodum).

1. <u>Boala Crohn:</u>
a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.
b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN).
c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic).
d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.
e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzand terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina și/sau Metrotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe).
f. Copii si adolescenți cu o greutate corporală de cel putin 40 kg, cu boală Crohn activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au încetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical pot fi tratați cu Ustekinumabum.

2. <u>Colita ulcerativă</u>
a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru Infliximabum.

NOTĂ
- **Vedolizumabum** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
- **Vedolizumabum** se poate administra şi ca tratament biologic de primă linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul conventional.
- **Ustekinumabum** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă şi la pacienții copii si adolescenți cu o greutate corporală de cel putin 40 kg, cu boală Crohn activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au încetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.
- **Tofacitinibum** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.
- **Upadacitinibum** 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.
- **Filgotinibum** 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.
- **Ozanimodum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.
- **Risankizumabum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

A. Tratamentul de inducţie:
- **<u>Adalimumabum</u> - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:**
  - la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
  - la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
  - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
  - copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

- **<u>Infliximabum</u> - original şi biosimilar**
  - la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu Infliximabum cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximabum cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu Infliximabum administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 şi 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

- **Vedolizumabum**
  - La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
  - pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumabum 300 mg în săptămâna 10.
  - În b. Crohn, pentru Vedolizumabum administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 si S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

  - **Ustekinumabum** – boala Crohn (original şi biosimilar) şi colită ulcerativă (original). Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1.
Doza tratamentului de inducţie cu Ustekinumabum (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

Pentru pacienții copii si adolescenti cu o greutate corporalã de cel putin 40 kg, cu boală Crohn activă (original), forme moderate până la severe, tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 2).

Tabel 2.
Doza tratamentului de inducţie cu Ustekinumabum (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	**Doza recomandată**
≥ 40 kg până la ≤ 55 kg	260 mg – 2 flacoane

- **Tofacitinibum**
  - Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
  - Tratamentul de inducție cu Tofacitinibum trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
  - Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm^3, valoarea Hb< 9g/dl

- **Upadacitinibum**
  - 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 Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
- Administrarea de Upadacitinibum 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 Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
- Upadacitinibum trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
    - cu vârsta de 65 de ani şi peste;
    - cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
    - cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);
- Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţi cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9 celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

- **<u>Filgotinibum</u>**
    - 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 Filgotinibum 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 Filgotinibum.
    - Nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.
    - Filgotinibum trebuie utilizat doar dacă nu există alternative de tratament adecvate la pacienții:
        - cu vârsta de 65 ani și peste;
        - 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);
        - cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (afecțiuni maligne curente sau în antecedente).
    - Administrarea Filgotinibum 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 x 10^9 celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 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 Filgotinibum 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibum 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). Filgotinibum 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 Filgotinibum.
- Dacă pacientul manifestă herpes zoster, tratamentul cu Filgotinibum trebuie întrerupt temporar până când episodul se rezolvă.
- Filgotinibum este contraindicat în sarcină.

- **Ozanimodum**
  - Tratamentul se inițiază cu creștere treptată a dozei inițiale, pe parcursul a 7 zile (zilele 1-4: câte o capsulă de 0.23 mg o dată pe zi, zilele 5-7: câte o capsulă de 0.46 mg o dată pe zi) utilizând pachetul de inițiere Ozanimodum 0,23 mg/0,46 mg, iar începând din ziua a 8-a, câte o capsulă de 0.92 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi, cu sau fără alimente. În cazul întreruperii tratamentului, reluarea terapiei se va face în funcție de durata întreruperii, cu respectarea recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).
  - La pacienții cu vârsta ≥ 65 ani experiența clinică este limitată; tratamentul trebuie utilizat cu prudență, în special la cei cu factori de risc cardiovascular sau infecțios.
  - Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu Ozanimodum la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (poate cauza bradiaritmie).
  - Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de inițierea tratamentului.
  - La pacienții cu frecvență cardiacă <55 bătăi/minut, bloc atrioventricular grad I sau antecedente de infarct miocardic ori insuficiență cardiacă, se recomandă monitorizarea timp de 6 ore după administrarea primei doze, cu determinarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la intervale regulate și repetarea ECG la sfârșitul perioadei de monitorizare; în unele situații se poate impune monitorizare suplimentară (conform RCP).
  - Situațiile care impun *evaluare cardiologică* anterior inițierii și monitorizare sunt cele prevăzute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, inclusiv, fără a se limita la, bradicardie semnificativă, tulburări de conducere atrioventriculară sau antecedente recente de evenimente cardiovasculare majore.
  - Se recomandă determinarea hemoleucogramei complete (inclusiv numărul de limfocite) și a testelor funcției hepatice (transaminaze, bilirubină) înainte de inițierea tratamentului. Funcția hepatică trebuie monitorizată în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament, ulterior periodic.
  - Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții severe active. Se recomandă evaluarea statusului imun pentru virus varicelo-zosterian înainte de inițiere.
  - Utilizarea concomitentă de Ozanimodum cu antineoplazie, imunosupresoare necorticosteroidiene sau imunomodulatoare crește riscul de imunosupresie și trebuie evitată.
  - La pacienții cu diabet zaharat, antecedente de uveită sau alte afecțiuni retiniene, se recomandă evaluare oftalmologică înainte de inițiere și ulterior la apariția tulburărilor de vedere.
  - Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu Ozanimodum și timp de 3 luni după acesta.
  - *Contraindicații:* imunodepresie severă, infecții severe sau cronice active (inclusiv hepatită virală activă sau tuberculoză activă), neoplazii maligne active, insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), evenimente cardiovasculare majore în ultimele 6 luni (infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, insuficiență cardiacă ce a necesitat spitalizare sau clasa III–IV NYHA), tulburări severe de conducere cardiacă în absența unui pacemaker funcțional, precum și în timpul sarcinii sau la femei cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficace.

- **Risankizumabum**

  Colită ulcerativă

  Doza de inducție recomandată este de 1.200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8.

  Risankizumabum concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv pentru administrare intravenoasă. Doza de 1200mg trebuie administrată pe parcursul a cel puțin a două ore.

  *Evaluarea răspunsului terapeutic la Risankizumab se va efectua în săptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului therapeutic până în săptamâna 24. Ulterior

evaluarea se va efectua la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Atentionari

- Infecții
  Risankizumabum poate creşte riscul de infecţii.
  Risankizumabum trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienţii care au o infecţie cronică, au avut o
  infecţie recurentă în antecedente sau au factori de risc cunoscuți pentru apariția infecțiilor. Tratamentul cu Risankizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă relevantă clinic până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător.
  Pacienţii cărora li se admnistrează Risankizumabum trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă
  manifestă semne sau simptome de infecţie cronică sau acută relevantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o astfel de infecţie sau nu răspunde la tratamentul antiinfecţios standard, acesta trebuie atent monitorizat, iar Risankizumabum nu trebuie administrat decât după remiterea infecţiei.
- Tuberculoză
  Înainte de a iniţia tratamentul cu Risankizumabum, pacienţii trebuie evaluaţi pentru prezenţa tuberculozei (TBC). Pacienţii cărora li se administrează Risankizumabum trebuie monitorizaţi pentru prezenţa semnelor şi simptomelor de TBC activă. În cazul pacienţilor cu antecedente de TBC latentă sau activă, la care nu se poate confirma urmarea unui regim adecvat de tratament, trebuie să fie luat în considerare tratamentul împotriva tuberculozei înainte de iniţierea tratamentului cu Risankizumabum.
- Imunizări
  Înainte de a se iniţia terapia cu Risankizumabum, trebuie finalizate toate imunizările corespunzătoare în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea. În cazul în care unui pacient i s-a administrat un vaccin viu (cu virus sau bacterie), se recomandă să se aştepte cel puțin 4 săptămâni înainte să se înceapă tratamentul cu Risankizumabum. Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum nu trebuie să se vaccineze cu vaccinuri vii în timpul tratamentului și cel puțin 21 săptămâni după tratament.
- Hipersensibilitate
  Dacă apare o reacţie gravă de hipersensibilitate, administrarea Risankizumabum trebuie întreruptă imediat şi iniţiat tratamentul adecvat.
- Contraindicaţii
  Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii
  Infecţii active importante din punct de vedere clinic (de exemplu tuberculoză activă)

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

- **<u>Infliximabum</u>** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximabum cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

- **Switch-ul la și de la Infliximabum subcutanat**
  - In schema de mentinere ***switch-ul de la Infliximabum intravenos (in schema de mentinere)*** la Infliximabum subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de Infliximabum subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de Infliximabum intravenos (adica in locul dozei programate pentru administrarea iv).
  - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la Infliximabum intravenos la Infliximabum subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc Infliximabum intravenos la 8 saptamani.
  - Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la Infliximabum subcutanat la Infliximabum intravenos.

- In cazul omiterii unei doze de Infliximabum subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial, ulterior se continua cu administrarea regimului original.
- Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu Infliximabum.
- 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.

- **Adalimumabum** (original si biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.

- **Vedolizumabum** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - Vedolizumabum cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
  - La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumabum ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.
  - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumabum cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumabum 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
  - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu Vedolizumabum cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la Vedolizumabum cu administrare subcutanată la Vedolizumabum prin perfuzie intravenoasă.
  - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

- **Ustekinumabum** 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 Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

  Pentru pacienții copii si adolescenți cu o greutate corporalã de cel putin 40 kg, cu boalã Crohn activă (original), forme moderate până la severe, doza de întreținere este de 90 mg, subcutan. 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 Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

- **Tofacitinibum**
  - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
  - Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
  - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de-pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, Tofacitinibum 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la Tofacitinibum 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).
  - Tofacitinibum 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 Tofacitinibum, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.
    Nota bene!
  - Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exlude melanomul.
  - Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **Upadacitinibum**
  - Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
    - doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie.
    - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
    - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
  - La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
  - În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
  - Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
    - O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
    - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
    - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
  - La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
  - În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- **Filgotinibum**
  - 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. Filgotinibum 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 x 10^9 celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL; tratamentul poate fi relua 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 Filgotinibum.

Riscurile și beneficiile tratamentului cu Filgotinibum 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 Filgotinibum 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 Filgotinibum nu este recomandată.
- **Ozanimodum**
- Doza de întreținere este de 0,92 mg o dată pe zi.
- La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A sau B), doza de întreținere recomandată este de 0,92 mg administrată o dată la două zile.
- Hemoleucograma se monitorizează periodic; tratamentul se întrerupe dacă limfocitele sunt confirmate <0,2 × 10⁹/L și poate fi reluat la valori >0,5 × 10⁹/L
- Tratamentul se întrerupe în infecții grave, se evită asocierea cu alte imunosupresoare sistemice, iar pacienții trebuie monitorizați și consiliați privind fotoprotecția (fără UV-B/PUBA).
- Funcția hepatică (transaminaze și bilirubină) se monitorizează în lunile 1, 3, 6, 9 și 12, ulterior periodic.
- Tensiunea arterială se monitorizează periodic.
- Pacienții cu simptome sugestive de edem macular se evaluează oftalmologic, iar tratamentul se întrerupe dacă diagnosticul se confirmă.
- Pacienții cu diabet zaharat, uveită sau antecedente de retinopatie necesită evaluare oftalmologică inițială și monitorizare în timpul tratamentului.
- În situația suspiciunii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (clinică sau imagistică), tratamentul cu Ozanimodum se suspendă până la excludere și se întrerupe definitiv dacă diagnosticul se confirmă.
- Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică

- **Risankizumabum.**

- Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:
- o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție,
- o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere) SAU ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se poate apela la tratament de salvare: la pacienții care au prezentat pierderea răspunsului la tratamentul cu Risankizumab subcutant – se va administra o singura doză de inducție (1200 mg intravenous), urmată de administrarea la fiecare 8 săptămâni de 360mg subcutanat.

Grupe speciale de pacienți

- **Pacienți vârstnici -** Nu este necesară ajustarea dozei. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu vârsta ≥65 de ani.
- **Insuficiență renală sau hepatica -** Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii Risankizumabum. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.
- **Copii și adolescenți -** Siguranța și eficacitatea Risankizumabum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani pentru tratamentul bolii Crohn și colitei ulcerative nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
- **Pacienți supraponderali** - Nu este necesară ajustarea dozei
- **Interacțiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacțiune -** Nu se aşteaptă ca Risankizumabum să fie metabolizat de enzimele hepatice sau eliminat pe cale renală. Nu sunt anticipate interacţiuni între Risankizumabum şi inhibitori, inductori sau substraturi ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor şi nu este necesară nicio ajustare a dozelor
- **Tratament concomitent cu imunosupresoare sau fototerapie -** Siguranţa şi eficacitatea Risankizumabum în asociere cu medicamente imunosupresoare, inclusiv biologice sau fototerapie, nu au fost evaluate.
- **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea -** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficace de contracepție pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 21 de săptămâni după terminarea tratamentului.
  - Sarcină - Nu sunt date disponibile sau sunt date limitate privind utilizarea Risankizumabum la femeile gravide (date privind evoluția sarcinii de la mai puțin de 300 de cazuri). Studiile la animale nu au evidenţiat efecte directe sau indirecte dăunătoare din punct de vedere al toxicităţii pentru funcţia de reproducere. Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea Risankizumabum pe durata sarcinii.
  - Alăptarea - Nu se cunoaşte dacă Risankizumabum se excretă în laptele uman. Este cunoscut faptul că IgG umane se excretă în lapte în primele zile după naştere, ajungând la concentraţii scăzute la scurt timp după aceea; în consecinţă, nu poate fi exclus riscul pentru sugar în acest interval scurt. Trebuie luată o decizie privind întreruperea/amânarea tratamentului cu Risankizumabum, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu Risankizumabum pentru mamă.
  - Fertilitatea - Efectul Risankizumabum asupra fertilităţii la om nu a fost evaluat. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilităţii.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti-TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumabum va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Evaluarea răspunsului la Ustekinumabum se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la Tofacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea trata
mentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs.

Evaluarea răspunsului la Upadacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă şi 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 Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de Upadacitinibum 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 Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic dupa 24 de săptămâni de tratament.
După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Filgotinibum 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 Filgotinibum 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 Filgotinibum. 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 Ozanimodum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la săptămâna 10, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului pentru încă 5 săptămâni, în vederea obținerii unui răspuns clinic adecvat. În absența unui răspuns clinic după 15 săptămâni de tratament, se recomandă întreruperea terapiei cu Ozanimodum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maximum 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului

Evaluarea raspunsului la Risankizumabum se va efectua în saptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24. Ulterior evaluarea se va efectua la un interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.
Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. ***Pentru boala Crohn***:
   - Remisiune clinică (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

2. ***Pentru colita ulcerativă***:
- Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
- Monitorizare după obţinerea remisiunii
  Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:
- Verificarea complianţei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
  - Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
  - Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumabum cu Vedolizumabum/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumabum cu Ustekinumabum/anti-TNF sau anti-TNF/Tofacitinibum cu Tofacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinibum cu Upadacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Filgotinibum cu Filgotinibum/anti-TNF, anti-TNF/Ozanimodum cu Ozanimodum/anti-TNF, anti-TNF/rizankizumab cu Risankizumabum/anti-TNF) pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) poate fi avută în vedere pentru optimizarea răspunsului şi menținerea remisiunii, în absența contraindicațiilor şi cu prudență; asocierea cu moleculele mici cu mecanism imunomodulator (JAK inhibitori, Ozanimodum, Risankizumabum) nu este recomandată.

- Verificarea nivelului seric al agentului anti-TNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor (ultimele două variante doar pentru Infliximabum).
- Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar si invers sau intre biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
- La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii in specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

29. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16, cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[1] (original şi biosimilar), CERTOLIZUMABUM[**1], ETANERCEPTUM[**1] (original şi biosimilar), GOLIMUMABUM[**1], INFLIXIMABUM[**1] (original şi biosimilar), SECUKINUMABUM[**1], IXEKIZUMABUM[**1], BIMEKIZUMABUM[**1Ω], GUSELKUMABUM[**1], RISANKIZUMABUM[**1Ω] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM[**1Ω], UPADACITINIBUM[**1], APREMILASTUM[**1Ω] se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16, cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[1] (original şi biosimilar), CERTOLIZUMABUM[**1], ETANERCEPTUM[**1] (original şi biosimilar), GOLIMUMABUM[**1], INFLIXIMABUM[**1] (original şi biosimilar), SECUKINUMABUM[**1], IXEKIZUMABUM[**1], BIMEKIZUMABUM[**1Ω], GUSELKUMABUM[**1], RISANKIZUMABUM[**1Ω] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM[**1Ω], UPADACITINIBUM[**1], APREMILASTUM[**1Ω]**

I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP se pune pe baza tabloului clinic, biologic şi 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 (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor sau picioarelor);
4. absenţa factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulaţii activ afectate (> 5 articulaţii dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);

- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special entezita, dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenţionale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) si remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2024, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 4 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă).

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;

- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ în mg/L.

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + PCR (mg/L).

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:

- remisiune: DAPSA $\leq$ 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA $\leq$ 14;
- activitate moderată a bolii (MoDA): 14 < DAPSA $\leq$ 28;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu cel putin 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai putin de 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine o îmbunătăţire de cel putin 50% în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice tintite Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea unui tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice tintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- VSH si/sau PCR cantitativ.
- BASDAI şi/sau ASDAS, dupa caz, in formele cu AP predominant axiala.

Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17A (secukinumabum, ixekizumabum), blocant de IL17A și IL17F (bimekizumabum), blocanți 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. Pacienţi cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA>14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin unul dintre următorii parametri:
- 5 articulaţii dureroase şi / sau tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);
- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH>28 mm/h.

3. Eşecul la terapia convenţională:
- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP cu cel putin un factor de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 şi/sau ASDAS ≥ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totala de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;
- pacienţi cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totala de cel puțin 4 săptămâni şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.
În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.
Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată

din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită.
Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs
1. Tuberculoza
Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut testul QuantiFERON iniţial 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 pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale
Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.
Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.
Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice
Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), blocanţi de IL-17A (secukinumabum, ixekizumabum), blocanţi de IL17A şi IL17F (bimekizumabum), blocanţi de IL23 (guselkumabum, risankizumabum) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum) fără a se acorda preferinţă

sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumabum:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumabum 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximabum administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximabum la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

  În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabum intravenos. În această situaţie, infliximabum trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximabum intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximabumum subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximabum intravenos.

  Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximabumum formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximabum, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximabum.

  Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

  Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximabum, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.
- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecţii subcutanate de 300mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecţii de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecţie) la intervale de 4 săptămâni.
- **bimekizumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 160 mg (1 injecţie de 160 mg) prin injectare subcutanată la intervale de 4 săptămâni. În monoterapie sau în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la adulţii care au avut un răspuns inadecvat sau care au prezentat intoleranţă la unul sau mai multe DMARD. Pentru pacienţii cu artrită psoriazică cu psoriazis în plăci coexistent moderat până la sever, doza

recomandată este de 320 mg, care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare, în săptămâna 0,4, 8, 12 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. După 16 săptămâni se recomandă evaluarea cu regularitate a eficacității și dacă poate fi menținut un răspuns clinic suficient la nivelul articulațiilor, poate fi luată în considerare trecerea la 160 mg la interval de 4 săptămâni.

- **guselkumabum** doza recomandata 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 (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 prelungita) o data pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinibum 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi şi cel cu tofacitinibum 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. Upadacitinibum poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauţie la pacienții cu insuficienţă renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).
- **apremilastum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineaţa şi seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricţii alimentare. Este necesar un program iniţial de creştere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigura tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. Apremilastum umpoate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDAMARDs. Doza de apremilastum trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilastum împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină şi sunătoare), aceştia din urmă putând determina pierderea eficacităţii apremilastum. Pacienţilor care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/L
- Indicele compozit DAPSA, dupa caz BASDAI/ ASDAS.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu ts-DMARDs (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA $\leq$ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA $\leq$ 14), dupa 6 luni de tratament. Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

Pentru pacienţi cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, inregistrand o reducere a scorului ASDAS $\geq$ 1,1 fata de evaluarea initiala. Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

In cazul 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:

a) pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale severe ireversibile periferice sau axiale (osificare) sau afectarea articulațiilor coxo-femurale sau manifestări extramusculoscheletale) 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 raspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 A (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-17A și IL-17F (bimekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum, risankizumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa unui răspuns semnificativ la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA $\leq$ 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumabum: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schemă aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximabum administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- **bimekizumabum** 160 mg injectabil subcutanat se creşte 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 creşte intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schemă de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se creşte 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 creşte 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 condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinibum: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilastum: 60 mg/zi – se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicaţii pentru acestea

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumabum (original sau biosimilar), certolizumabum, etanerceptum (original sau biosimilar), golimumabum, infliximabum (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumabum pegol;
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximabum original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanerceptum la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenţii anti-TNFα pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinibum: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinibum: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse majore cardio-vasculare, infecții grave, trombembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea perioadică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:
- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.
Pentru iniţierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.
Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.”

30. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalităţi

Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată şi caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare uşoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parţial				
factorul A				
factor corecţie	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate			
E	eritem	0	1	2	3	4
I	indurație	0	1	2	3	4
D	descuamare	0	1	2	3	4

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%
2 pentru 10 - 30%
3 pentru 30 - 50%
4 pentru 50 - 70%
5 pentru 70 - 90%
6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienţilor cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF, PGA etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieţii pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI, IDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepţia Apremilastum), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC, CPK (creatinfosfokinaza) doar pentru Deucravacitinibum. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toţi pacienţii cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate.
Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acţiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenti biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara) la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde - populaţie ţintă

Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumabum** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi
Adalimumabum - original şi biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.
Doza de Adalimumabum - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.
Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.
După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.
În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii şi adolescenţi
Adalimumabum - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.
Doza de adalimumabum - original şi biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecţie subcutanată săptămânal, pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.
Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.
Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumabum - original şi biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	**Doza**
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducţie de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială
≥ 30 kg	Doza de inducţie de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială

- **Certolizumabum pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat,recombinat,impotriva factorului de necroza tumorala alfa,produs in E.coli,care a fost pegilat (atasat unei substante chimice numite polietilen glicol). Certolizumabum pegol este indicat in tratamentul psoriazisului in placi moderat pana la sever la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapia biologica.

Tratamentul se initiaza cu o doza de incarcare de 400 mg (administrat subcutanat) in saptamanile 0,2 si 4, dupa care se continua terapia cu o doza de 200 mg la fiecare doua saptamani. Poate fi luata in considerare o doza de 400 mg la fiecare doua saptamani pentru pacientii care nu raspund corespunzator ,pentru un interval de **maxim 13 saptamani. Daca se obtine tinta terapeutica la doza crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala(de intretinere). Daca nu se obtine aceasta tinta terapeutica,se ia in considerare schimbarea agentului biologic**. Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atentie la pacientii care nu prezinta semne ale beneficiului terapeutic in primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienti cu raspuns slab initial pot inregistra ulterior imbunatatiri prin continuarea tratamentului dupa 16 saptamani.

- **Etanerceptum** - original şi biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulţi

Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanerceptum administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanerceptum trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanerceptum, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanerceptum - original şi biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximabum** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximabum - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).
Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.
Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasa), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximabum -original şi biosimilar.
Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximabum în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.
Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximabum.

- **Ixekizumabum** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

<u>Adulti</u>
Ixekizumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.
Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.
Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

<u>Copii si adolescenti</u>
Ixekizumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg şi la adolescenţi care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obtin control adecvat sau prezinta intoleranta la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumabum este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.
Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau co o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată şi măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringa

de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conţinutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringa gradate de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrază la temperature camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.

b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringa preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumabum** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obţinut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulti

Secukinumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.Doza recomandată este de secukinumabum 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreţinere.Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură data.**

Copii si adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg)

*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Bimekizumabum –** este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF şi IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulţi

Bimekizumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

- **Ustekinumabum** – original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulti

Ustekinumabum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).
Posologia recomandată pentru ustekinumabum este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.
La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
Pacienţi cu greutate > 100 kg
Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul pacienţilor copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumabum se administreaza în funcție de greutatea corporală. Ustekinumabum trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumabum în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumabum** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.
Doza terapeutica recomandata este de 100 mg administrata subcutanat in saptamanile 0, 4, urmata de o doza de intretinere la fiecare 8 saptamani. Se poate lua in considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun raspuns dupa 16 saptamani de tratament.

- **Risankizumabum** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1,care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumabum este indicat in tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.
Doza terapeutica recomandata este de 150 mg administrata subcutanat in saptamanile 0, 4 si apoi la intervale de 12 saptamani.
Pentru pacientii care nu prezinta niciun raspuns dupa 16 saptamani trebuie luata in considerare oprirea tratamentului.La unii pacienti cu raspuns slab,raspunsul se poate imbunatati prin continuarea tratamentului pe o perioada mai lunga de 16 saptamani

- **Tildrakizumabum** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc

(OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumabum se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumabum inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumabum este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumabum este de 100 mg sau de 200 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pentru pacienții cu încărcătură crescută a bolii sau la pacienții cu greutatea corporală peste 90kg se recomandă inițierea terapiei cu doza de 200 mg. În cazul pacienților inițiați cu doza de 100 mg care prezintă un răspuns nesatisfăcător (pacient responder, cu scorurile mai mari de 50 conform protocolului, dar care nu progresează către obiectivul pe termen lung de delta ΔPASI mai mare de 90) se poate modifica doza terapeutică inițială de 100 mg la 200 mg. Această doză se poate menține cât timp este necesar pentru un bun control al afecțiunii. Se recomandă utilizarea celei mai mici doze terapeutice necesară pentru obținerea și/sau menținerea răspunsului terapeutic, respectiv a țintei terapeutice pe termen lung. În situația de diminuare a răspunsului terapeutic la pacienții care au primit doza de 100 mg, se poate reveni la o doză de 200 mg, chiar dacă a mai urmat anterior schema terapeutică cu această doză.

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.
Tildrakizumabum se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumabum nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara disponibile in Romania

- **Apremilastum** (**face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilastum acționează la nivel intracelular si moduleaza o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF-α, IL-23, IL-17 şi a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilastum la pacientii adulti este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

- **Deucravacitinibum** (**face obiectul unui contract cost-volum)** este o moleculă mică, cu un efect inhibitor selectiv al tirozin kinazei 2 (TYK2), moleculă din familia JAK (Janus Kinase). Dacă celelate molecule din clasa JAK inhibitorilor se leagă de domeniul catalitic, Deucravacitinibum realizează o inhibiție alosterică prin legarea de domeniul pseudokinază (JH2) al enzimei. În acest fel mediază semnalele transmise de IL12, IL23, IFN tip I. Se prezintă sub formă de comprimate filmate de 6 mg. Doza recomandată este de 6 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi. Se poate administra cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi şi nu trebuie zdrobite, divizate sau mestecate. Dacă se omite o zi de tratament, doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită ziua următoare. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă a unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

<u>Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)</u>

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16, PGA ≥ 3) de peste 6 luni Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri(de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever

şi

- DLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) de la iniţierea tratamentului **şi**

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
    - metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
    - acitretin 25 - 50 mg zilnic
    - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
    - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

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

sau

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

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

<u>Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii (cu vârstă între 4 şi 18 ani)</u>

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16, PGA ≥ 3) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

şi

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

şi

- scor cDLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):
    - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului **şi** îmbunătăţire a scorului cDLQI sau IDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
        - metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
        - acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic

- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

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

sau

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

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu actiune intracelulara

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu actiune intracelulara se va face cu respectarea legislatiei in vigoare în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la initierea terapiei cu molecule mici cu actiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienţi

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/terapie cu molecule mici cu actiune intracelulara

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicaţii absolute):

- pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
- pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicatie nu se regaseste in rezumatul caracteristicilor produsului);
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumabum, etanerceptum, infliximabum, certolizumabum, ixekizumabum, secukinumabum, ustekinumabum, guselkumabum, risankizumabum la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situatii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infectionist)
- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
- orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:
- PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- infecţie HIV sau SIDA
- sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximabum necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;
- afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
- administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
- orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.

Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:
- scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF respectiv PGA≤2) cu un obiectiv pe temen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor in medie de 90%. Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

şi
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI, cDLQI, IDLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se încadra în ţinta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicala etc), tratamentul poate fi reluat cu acelaşi medicament (cu excepţia Infliximabum, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioada de minim 12 luni, este necesara reluarea terapiei conventionala sistemica si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate initia o terapie biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de durata mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus,se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.

Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) şi DLQI cDLQI, IDLQI
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	
Infecţie TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice – la 3 luni

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI cDLQI, IDLQI
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) sau PGA≤2 şi DLQI cDLQI, IDLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

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

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menţinerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, faţă de valoarea iniţială (NAPSI, PSSI, ESIF,) şi PGA≤2 - DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc.	la fiecare 6 luni
Infecţie TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	**Dupa primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog** **Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog** **Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).**
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	**anual**
	hepatita C (Ac anti HVC)	**anual**
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	**anual**
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT $\geq$ 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG $\geq$ 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat $\geq$ 1 cm^3, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu

acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) dupa 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

În cazul pacienţilor care la evaluare nu ating sau nu menţin ţinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeaşi clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI
Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.
Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulţi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

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

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

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

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

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

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

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

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

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

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Anexa Nr. 2

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

DATE GENERALE
Pacient:
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |_| NU |_|
Anexaţi un exemplar DA |_| NU |_|
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

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

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa si semnatura medicului anatomopatolog si autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)

*) termenul de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmoplantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:
se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.
Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA*			
Alte date de laborator semnificative			

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA PROPUS:
INIŢIERE |_| CONTINUARE |_|

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)
Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....
DOZĂ de continuare .....
Interval de administrare .....
Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |_|
Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....
Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara ineficient (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 6 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

.....
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună |_| Necorespunzătoare |_|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Psoriazis. Este obligatorie introducerea in Registrul National de Psoriazis si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de inregistrare consulatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii ţintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

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

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

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

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

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

Anexa Nr. 3

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

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

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

|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....

.....

Telefon .....

Medic curant dermatolog:

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

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	**Doza**	**Data începerii**	**Data întreruperii**	**Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă sau a fost bine tolerat)**

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	**Din data de**	**Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA/NU**
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	**Doza**	**Data începerii**	**Observaţii (motivul introducerii)**

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

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

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinţi sau aparţinătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmo-plantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

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

Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE ☐
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INITIERE SI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

DOZĂ de continuare .....
Interval de administrare .....
Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐
Agent biologic ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....

X. Complianţa la tratament:
Bună |_| Necorespunzătoare |_|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de psoriazis.
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la initiere şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).
După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

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

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

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.
Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
|_| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.
Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

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

Semnătura şi parafa medicului”

31. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- Biochimic:
  - ALT peste valoarea normală
- Virusologic:
  - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
  - Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN - VHB >/= 2000 UI/mL
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal şi viremie VHB > 2000 UI/mL, la iniţierea medicaţiei antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 UI/mL). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puţin 7 kPa.
- Evaluarea histologică, virusologică şi biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opţiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei: - până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
  - Situaţii în care este indicat Entecavir faţă de Tenofovir disoproxil fumarat:
  - Vârsta peste 60 ani
  - Boala osoasă (situaţii clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
  - Boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 mL/min/1.73 m^2, albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dL, hemodializă)

Observaţii

La pacientul cu insuficienţă renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcţie de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Observaţii

În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale.

Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir disoproxil.

- **Tenofovir alafenamidă (TAF)**
  Indicaţie: tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulţi şi copii şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 6 ani şi peste, cu greutatea corporală de cel puţin 25 kg
  - **Doza recomandată: 25 mg o dată pe zi**, administrată oral, de preferat cu alimente.
  - **Durata terapiei:** până la dispariţia Ag HBs, menţinută timp de cel puţin 24 de săptămâni după oprirea tratamentului, însoţită de un nivel de ADN VHB sub limita de detecţie sau până la pierderea eficacităţii.

Tenofovirul alafenamidă (TAF) are avantajul unei siguranţe similare entecavirului şi superioare tenofovirului disoproxil în ceea ce priveşte toxicitatea renală şi osoasă. Astfel, situaţiile în care este indicat TAF în loc de tenofovir disoproxil sunt:
- pentru pacienţii cu **vârsta > 60 ani**.
- pacienţii cu **boli osoase** (osteoporoză, osteopenie) şi pacienţii se află sub tratament cronic cu corticosteroizi.
- pacienţii cu hipofosfatemie (< 2.5 mg/dL)
- pacienţii cu rata filtrării glomerulare < 60 mL/min/1.73 m^2
- pacienţii cu ciroză hepatică decompensată, hipertensiune arterială necontrolată, diabet zaharat, proteinurie, glomerulonefrită, medicaţie nefrotoxică concomitentă, transplant de organ.

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la adulţi sau adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste, cu greutatea corporală de cel puţin 35 de kg) cu clearance al creatininei (ClCr) estimat ≥ 15 ml/minut sau la pacienţii cu ClCr < 15 ml/minut care efectuează şedinţe de hemodializă. În zilele de efectuare a hemodializei, medicamentul trebuie administrat după încheierea tratamentului prin hemodializă. Conform RCP-ului produsului, nu se pot furniza recomandări de doze pentru pacienţii cu ClCr < 15 ml/minut care nu efectuează şedinţe de hemodializă. Nu există date disponibile pentru a furniza recomandări de doze pentru copiii cu vârstă sub 12 ani şi greutate corporală sub 35 kg cu insuficienţă renală.

Notă: TAF face obiectul unui contract cost volum.

- **Adefovir:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă şi reacţiilor adverse renale frecvente.
  - Doza recomandată: 10 mg/zi.
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

- **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă, ci doar în situaţii speciale: reacţii adverse, intoleranţă sau contraindicaţii de administrare Entecavir sau Tenofovir.
  - Doza recomandată: 100 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Tabel 1. Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcţie de clearence-ul la creatinină

Clearence-ul creatininei (mL/min)	Entecavir*		Adefovir	Tenofovir disoproxil
	Pacienţi naivi la ANN	Pacienţi cu rezistenţă la lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienţi hemodializaţi**) sau dializă peritoneală	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

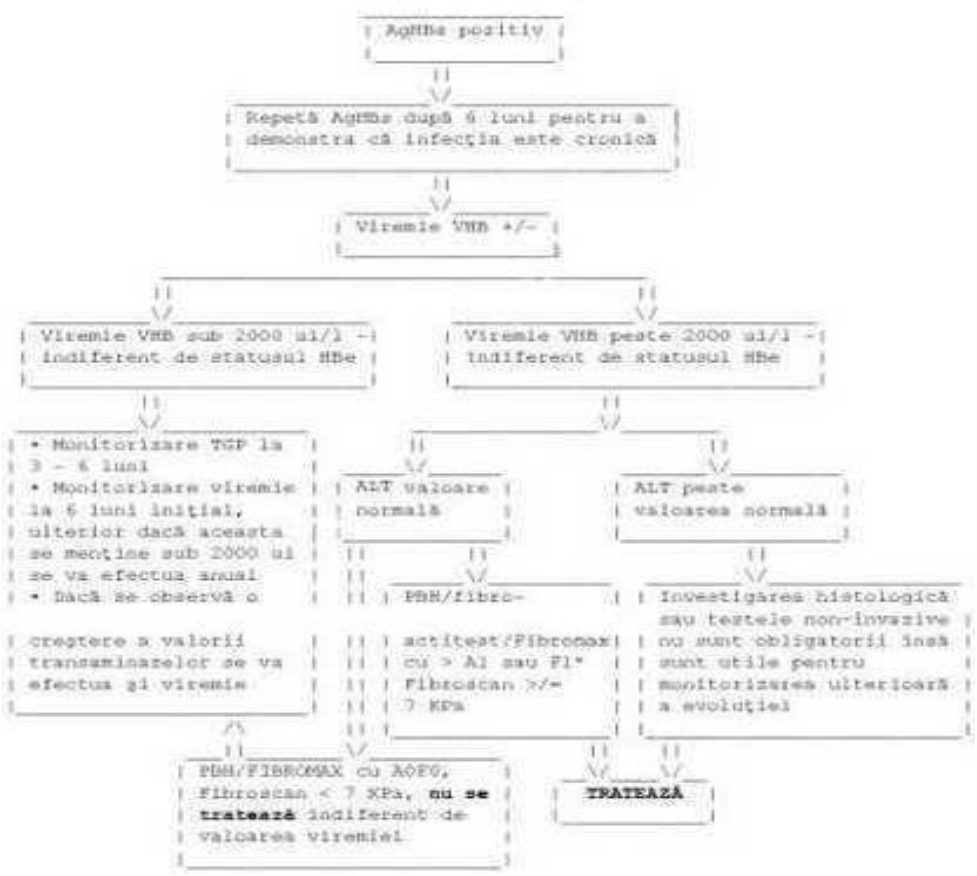
* *La doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluţie orală. Dacă soluţia orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spaţierea dozelor.*
** *În zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă.*

- **Interferon pegylat α-2a***
  - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni.

** Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.*

1.3. Decizia terapeutică iniţială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică iniţială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	**Definiţie**
Lipsă de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 2 $\log_{10}$ după 24 săptămâni de terapie
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 săptămâni de terapie
Răspuns parţial	Scăderea cu mai mult de 2 $\log_{10}$ a viremiei VHB fără obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de terapie
	- pentru pacienţii care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) şi care au viremie detectabilă la 48 săptămâni se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.
	- pentru pacienţii care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) şi care au viremie detectabilă la 48 de săptămâni, însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 UI/mL este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendinţă la creştere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eşec terapeutic doar situaţia în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 UI/mL, însă a scăzut cu mai puţin de 2 $\log_{10}$ faţă de valoarea anterioară terapiei. - rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir disoproxil/tenofovir alafenamidă - rezistenţa la tenofovir disoproxil/tenofovir alafenamidă - deşi nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir
Breakthrough virusologic	creşterea cu mai mult de 1 $\log_{10}$ a viremiei HBV faţă de nadir

Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie, prin determinarea:

- ALT;
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:

- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabile.
- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă.
- Această evaluare va cuprinde:
- ALT, AST;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariţia Ag HBs.

Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienţii cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obţine ADN-VHB nedetectabil şi seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienţi se poate continua tratamentul până la dispariţia AgHBs.

Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleozidici/nucleotidici numai la pacienţii non-cirotici la care s-au realizat cel puţin 3 ani de supresie virală susţinută şi numai dacă aceşti pacienţi pot fi monitorizaţi foarte atent după oprirea tratamentului antiviral

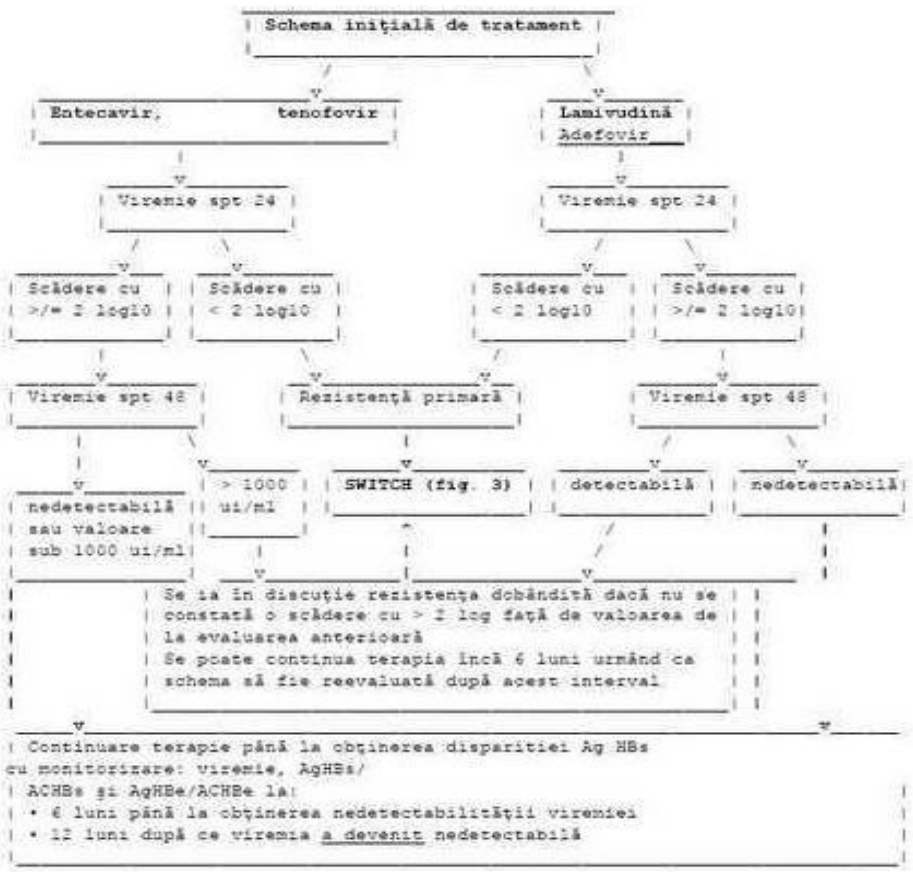
Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.

Dispariţia AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după şase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariţia sau nu a Ac anti HBs.

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/ nucleotidici



În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici



1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiţie
Lipsa de răspuns	• la pacienţii cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/mL la 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	• scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă de valoarea iniţială după 24 săptămâni de tratament • viremie HBV sub 2000 UI/mL la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	• seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienţii HBe negativi

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi Ac HBe la 24, 48 săptămâni de tratament şi la 24 săpt. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt şi la 24 săpt. după terminarea terapiei
- iniţierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 săptămâni de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de iniţiere (reevaluare histologică, virusologică şi biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

Evaluare în timpul terapiei:

- Urmărire lunară hemoleucograma completă şi ALT, TSH la 3 luni

Evaluare după terminarea terapiei antivirale:

- se va face la 6 luni şi la 12 luni de la sfârşitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum şi evaluarea activităţii necroinflamatorii şi fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de iniţiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Categorii de pacienţi pretrataţi:

I. Pacienţi pretrataţi cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Identice cu pacienţii naivi

a. **Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistenţa la lamivudină)**

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 1 mg/zi*
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
  - Se adaptează doza la clearence-ul la creatinină (vezi tabel 1)

_____

* În cazul pacienţilor cu eşec la lamivudină se recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.

sau

- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
  - În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir disoproxil vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir disoproxil.

sau

- **Tenofovir alafenamidă**
  - **Doza recomandată:** 25 mg o dată pe zi, administrată oral, de preferat cu alimente.
  - **Durata terapiei:** până la dispariţia Ag HBs, menținută timp de cel puțin 24 de săptămâni după oprirea tratamentului, însoțită de un nivel de ADN VHB sub limita de detecție sau până la pierderea eficacităţii.
  - Tratamentul cu tenofovir alafenamidă (TAF) este de preferat comparativ cu tenofovir disoproxil la pacienții cu hipofosfatemie, osteopenie/osteoporoză, insuficiența renală sau la cei cu factori de risc pentru toxicitate renală la administrarea de tenofovir disoproxil (rata filtrării glomerulare < 60mL/min/1.73 m2, ciroza hepatică decompensată, hipertensiune necontrolată, diabet zaharat, proteinurie, glomerulonefrita, medicație nefrotoxică concomitentă, transplantul de organe).

TAF nu necesită ajustări frecvente de doză pentru marea majoritate a pacienților, dar monitorizarea rămâne obligatorie.
Se recomandă calcularea ClCr înainte de inițiere și monitorizarea creatininei serice și a fosfatului seric la pacienții cu risc (vârstnici, diabetici, hipertensivi).

Situații speciale:
Gravide: Dacă ADN VHB este >200.000 UI/mL, se recomandă tratamentul cu Tenofovir alafenamide pentru prevenirea transmiterii materno-fetale (se inițiază tratament antiviral în săptămâna 24-28 de gestație pentru a reduce riscul de transmitere la făt).

sau

- **Interferon pegylat α-2a***
  - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

_____
** Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.*

b. **Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină**

Criterii de includere în tratament:
Pacienţii la care se semnalează eşec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenţei, se vor trata cu:

Opţiuni terapeutice
- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
  - În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Tenofovir alafenamidă (TAF)**
  - **Doza recomandată: 25 mg o dată pe zi**, administrată oral, de preferat cu alimente.
  - **Durata terapiei:** până la dispariţia Ag HBs, menținută timp de cel puțin 24 de săptămâni după oprirea tratamentului, însoțită de un nivel de ADN-VHB sub limita de detecție sau până la pierderea eficacităţii.
  - Tratamentul cu tenofovir alafenamide (TAF) este de preferat comparativ cu tenofovir disoproxil în situațiile prezentate la pct. 2.I.a.

sau

- **Interferon pegylat α-2a***
  - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

_____

** Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.*

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

II. Pacienţi pretrataţi cu alţi analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).
Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

III. Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare;
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză hepatică confirmată (PBH, Fibromax sau Fibroscan).

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi;
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

sau

- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi;
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

sau

- **Tenofovir alafenamidă (TAF)**
  - **Doza Recomandată: 25 mg o dată pe zi**, administrată oral, de preferat cu alimente.
  - **Durata terapiei:** până la dispariţia Ag HBs, menținută timp de cel puțin 24 de săptămâni după oprirea tratamentului, însoțită de un nivel de ADN VHB sub limita de detecție sau până la pierderea eficacităţii.

sau

- **Adefovir**: nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

sau

- **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.
  - Doza recomandată: 100 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT, AST şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB.
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 1 mg/zi.
  - Durata terapiei: indefinită.

sau

- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: indefinită.

Pacienţii vor fi monitorizaţi atent pentru a depista la timp apariţia unor reacţii adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică şi disfuncţia renală.

sau

- **Tenofovir alafenamidă (TAF)**
  - **Doza recomandată: 25 mg o dată pe zi**, administrată oral, de preferat cu alimente.
  - **Durata terapiei:** indefinită.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT, AST şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB.

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecţiei VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât şi cu analogi nucleotidici/nucleozidici, ca şi în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici.

Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât şi tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleaşi condiţii ca în cazul monoinfecţiei VHB.

Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe şi încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru hepatita C şi încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecţiei virale B.

Pacienţii cu Ag HBs negativ şi anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizaţi şi testaţi pentru reactivarea VHB în cazul creşterii valorii transaminazelor.

6. COINFECŢIE VHB-HIV

6.1. Indicație de tratament

- Toate persoanele coinfectate cu VHB/HIV trebuie să primească tratament antiretroviral care să includă TDF sau TAF cu excepția prezenței intoleranței la tenofovir în antecedente
- Întreruperea TARV active împotriva VHB trebuie evitată la persoanele cu coinfecție HIV/VHB din cauza riscului crescut de exacerbare severă a hepatitei și decompensare după reactivarea VHB

6.2. Alegerea tratamentului

- Dacă TDF sau TAF sunt strict contraindicate, se poate prescrie entecavir la persoanele neexpuse anterior la 3TC, împreună cu un TARV eficient.
- Persoanele cu ciroză hepatică și număr scăzut de CD4 trebuie monitorizate atent în primele luni după începerea TARV pentru a nu omite apariția unui eventual sindrom de reconstituire imună, cu decompensarea hepatică subsecventă, din cauza creșterilor enzimelor hepatice. Nota bene: diagnosticarea cirozei poate fi dificilă la persoanele care deja urmează tratament anti-VHB.
- Se impune prudență la trecerea de la scheme de tratament pe bază de TDF/TAF la medicamente cu barieră genetică mai scăzută, de ex. emtricitabină (FTC) sau lamivudină (3TC), în special la persoanele cu ciroză tratate anterior cu 3TC, deoarece este posibilă reapariția viremiei din cauza mutațiilor YMMD arhivate. Acest fenomen a fost descris și la persoane cu antecedente de rezistență a VHB la 3TC, la care TDF a fost înlocuit cu entecavir. Prin urmare, valorile ADN-VHB și ale transaminazelor trebuie verificate în mod regulat.
- Înainte de a simplifica schema TARV prin excluderea TDF/TAF, trebuie verificat statusul VHB. La persoanele cu HIV care prezintă anticorpi anti-HBc izolaţi, reapariţia ADN-VHB este posibilă, de aceea valorile transaminazelor şi ADN-VHB trebuie verificate în mod regulat. Persoanele cu HIV pozitive pentru AgHBs trebuie să continue administrarea TARV care conţine TDF sau TAF.
- În cazul persoanelor coinfectate cu VHB/HIV care prezintă modificări ale densității minerale osoase (DMO) sau boala renală cronică (BRC), se vor consulta recomandările privind Ajustarea dozei de ARV în insuficiența renală conform Ghidului EACS 2023.

6.3. Obiectivul tratamentului

Durata optimă a tratamentului cu analogi nucleoz(t)idici activi împotriva VHB nu a fost încă determinată şi experţii recomandă administrarea pe întreaga durată a vieții. În cazul TARV care necesită modificarea asocierii de analogi nucleozidici, tratamentul anti-VHB poate fi oprit cu prudență după confirmarea seroconversiei HBsAg. Întreruperea unui tratament anti-VHB eficient la persoanele cu ciroză nu este recomandat din cauza riscului de decompensare indusă de creșterea enzimelor hepatice la oprirea tratamentului.

6.4. Monitorizarea tratamentului

- Se vor efectua analize hepatice sanguine la fiecare 3 luni în primul an şi ulterior la fiecare 6-12 luni.
- Determinările ADN-VHB trebuie efectuate la fiecare 3-6 luni în primul an şi ulterior la fiecare 12 luni. Nivelurile AgHBs trebuie verificate la intervale de 12 luni, cel puțin până la pierderea AgHBs.

7. COINFECŢIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)

a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă
b. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă şi viremie VHD detectabilă
c. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile

Infecţie VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la aceşti pacienţi; trebuie evaluaţi pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luaţi în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă ADN-VHB este detectabil.

7.1.a. Terapie în situaţia în care viremia VHB > 2000 UI/mL şi viremie VHD nedetectabilă

Pacienţii coinfectaţi B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi trataţi ca şi pacienţii monoinfectaţi VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidenţierea unei eventuale reactivări a infecţiei VHD.

7.1.b,c. Terapie în situaţia în care viremia VHB este detectabila sau nedetectabilă şi viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament: vezi protocol J05AX28

- biochimic:
  - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv/negativ;
  - IgG anti-HVD pozitiv;
  - ADN - VHB detectabil sau nedetectabil;
  - ARN - VHD detectabil.

Conduita terapeutică

Tratamentul pacienților cu **coinfecție VHB + VHD și ARN VHD detectabil** se realizează conform Protocolului terapeutic specific pentru infecția cu virusul hepatitic D (VHD), aflat în vigoare.

7.2. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Interferonul pegylat este contraindicat la această categorie de pacienți.

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienţi. Se iniţiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir disoproxil 245 mg pe zi sau Tenofovir alafenamidă 25mg/zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

Pacienții vor fi evaluați pentru transplant hepatic, conform criteriilor în vigoare.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Tuturor pacienţilor ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc).

Pacienţii AgHBs pozitivi candidaţi pt chimio/imunoterapie (pacienţi cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienţi cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienţi cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei şi 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare;

Toţi pacienţii AgHBs negativ cu Ac anti HBc totali pozitivi şi Ac anti HBs în titru neprotector vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puţin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN.

Toţi pacienţii AgHBs negativi, Ac anti HBc totali pozitivi şi care au Ac anti-HBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - Ac anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (mai putin sau egal 10 UI/L), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

La persoanele Ag HBs -negative, anti-HBc-pozitive care primesc tratament imunosupresor:

- Persoanele la care se administrează tratament imunosupresor intensiv (chimioterapie pentru limfom/leucemie sau transplant de celule stem sau organ solid) trebuie să primească terapii pe bază de TDF/TAF pentru a se preveni reactivarea VHB. La persoanele la care se detectează alți markeri ai unei posibile expuneri la VHB, inclusiv anticorpi izolați anti-HBs (fără istoric de vaccinare) este necesară monitorizarea atentă pentru depistarea unei eventuale reactivări a VHB.

- La persoanele tratate cu agenți de depleție a limfocitelor B (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab,etc) TDF/ TAF trebuie să fie inclus în schema de tratament ARV. Dacă TDF/ TAF este contraindicat, opțiunile de tratament de linia a 2-a includ etravirine (ETV), 3TC și FTC. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de reactivare virală din cauza rezistenței la 3TC. Persoanele la care nu se administrează TARV cu activitate anti-VHB și care primesc alt tip de tratament imunosupresor (de ex. inhibitor TNF-alfa) trebuie monitorizate atent prin teste ADN-VHB și AgHBs pentru depistarea unei eventuale reactivări VHB. Dacă acest lucru nu este posibil, se recomandă adăugarea TDF/TAF. Valorile HBsAg < 1000 UI/ml la testul de determinare cantitativă sunt predictive pentru pierderea AgHBs.

Opţiuni terapeutice

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)
- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)
- **Tenofovir alafenamidă**
  - Doza recomandată: 25mg/zi, indiferent de valoarea clearence-ului la creatinină.

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir

- Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
  - ALT >/= 2 x N
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
  - Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN-VHB >/= 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHBe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α-2b***
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni
- **Tenofovir disoproxil**

  Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, şi greutate >/= 35 kg
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Tenofovir alafenamidă**

  Copii si adolescenti cu varsta de cel putin 6 ani si peste, cu greutate corporala de cel putin 25 kg
  - doza recomandată este de 25 mg/zi
  - Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Entecavir**

  Copii şi adolescenţi cu greutate de cel puţin 32,6 Kg
  - Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
  - Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observaţii:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi hepatică
- Deşi Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluţia nu a fost înregistrată în România şi firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricţie de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică iniţială - se va ţine cont de acelaşi algoritm ca şi în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:
- Pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 săptămâni de tratament şi la 24 săptămâni post-terapie
- Verificarea viremiei la 12 săptămâni, la 24 săptămâni, la 48 săptămâni şi la 24 săptămâni după terminarea terapiei
- Pentru pacienţii cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activităţii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în săptămâni 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată menţinerea necroinflamaţiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir şi Tenofovir:
- Pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 săptămâni de tratament şi la 24 săptămâni post-terapie
- Verificarea viremiei la 12 săptămâni, la 24 săptămâni, la 48 săptămâni şi la fiecare 24 săptămâni până la obţinerea seroconversiei şi a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în săptămâna 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistenţă primară
- Dacă viremia HBV se menţine la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuţie rezistenţa secundară şi se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei şi 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conţinând interferon

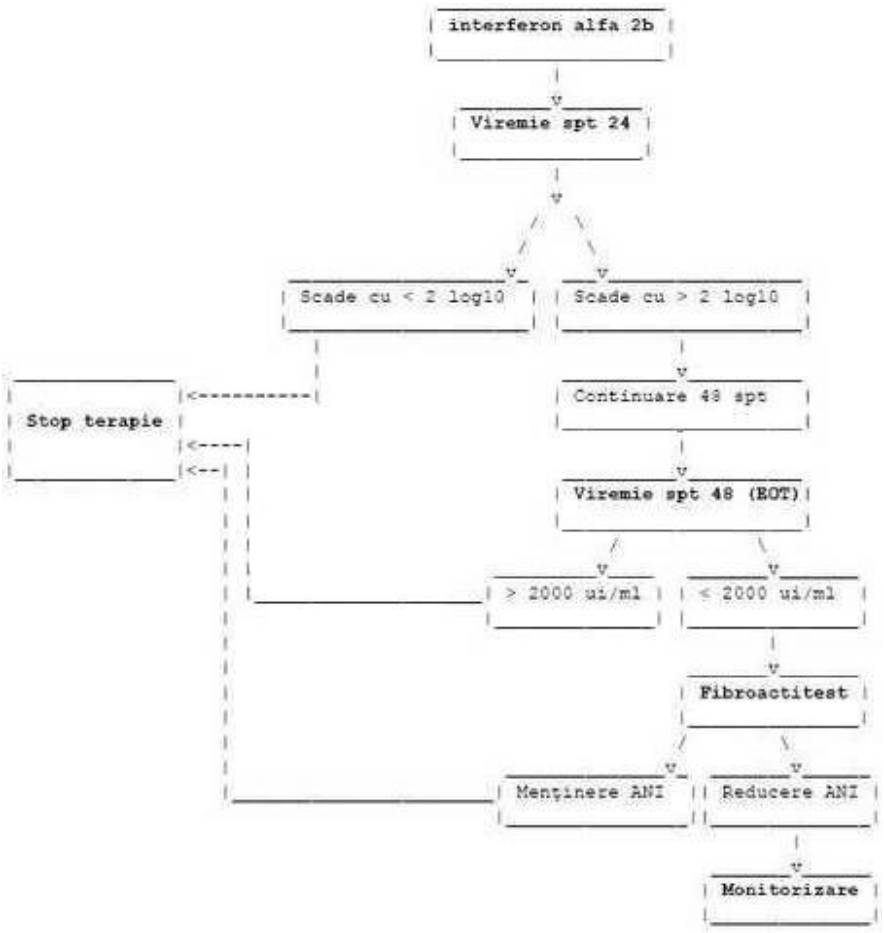
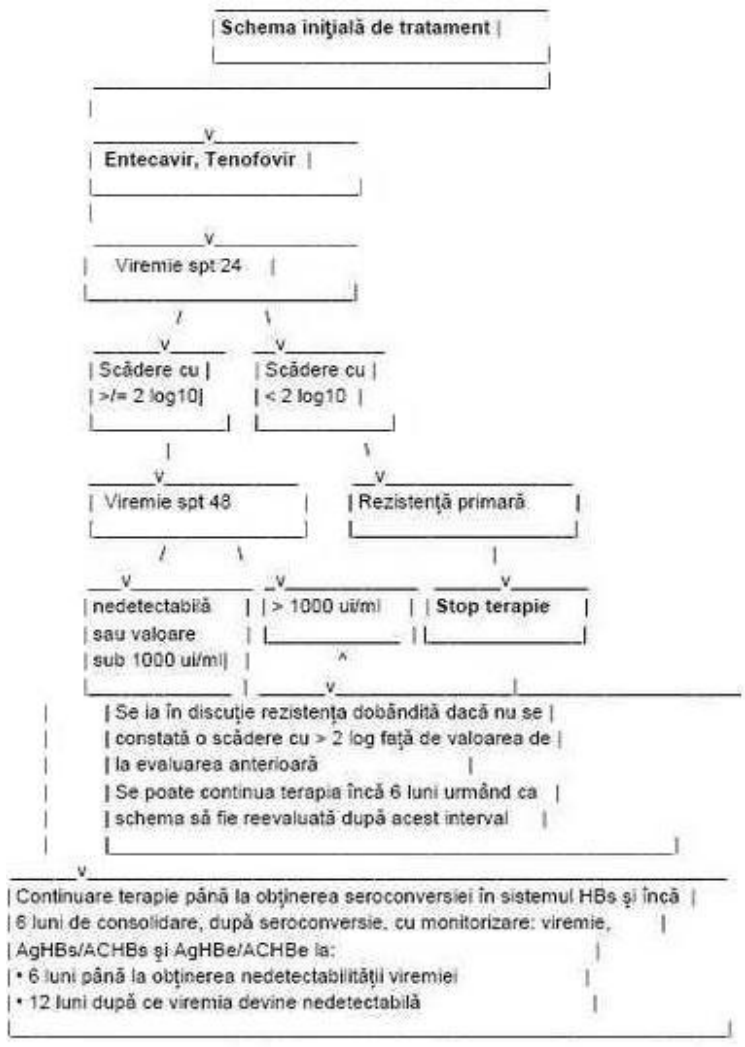


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală şi dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir disoproxil/tenofovir alafenamidă conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV
Criterii de includere în tratament:
- ca la monoinfecţia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB
Schema de tratament
- **Interferon standard α-2b**
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB
Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB
Criterii de includere în tratament:
- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi
În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

9.7. COINFECŢIE VHB + VHD
Criterii de includere în tratament:
- biochimic:
  - ALT >/= 2 x N.
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv/negativ;
  - IgG anti-HVD pozitiv;
  - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
  - ARN - VHD pozitiv.
- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml).
  Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 kPa.

Schema de tratament
- **Interferon standard α-2b**
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni
  - Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT
Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)
În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

10. Pacienţi cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic
- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei.

- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau Tenofovir alefenamidă 25mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.
- Dozele analogilor nucleoz(t)idici pot necesita ajustare conform RCP în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni.

10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG). Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir disoproxil 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină) sau Tenofovir alafenamidă 25 mg/zi , indefinit post-transplant.
- Funcţia renală necesită monitorizare strictă post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra profilaxie antivirală cu entecavir 0,5 mg/zi, tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau tenofovir alafenamidă 25 mg/zi pe toată perioada vieții post-transplant.

10.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi, Tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau Tenofovir alafenamidă 25 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau Tenofovir alafenamidă 25 mg/zi .

11. PACIENȚI CU CARCINOM HEPATOCELULAR

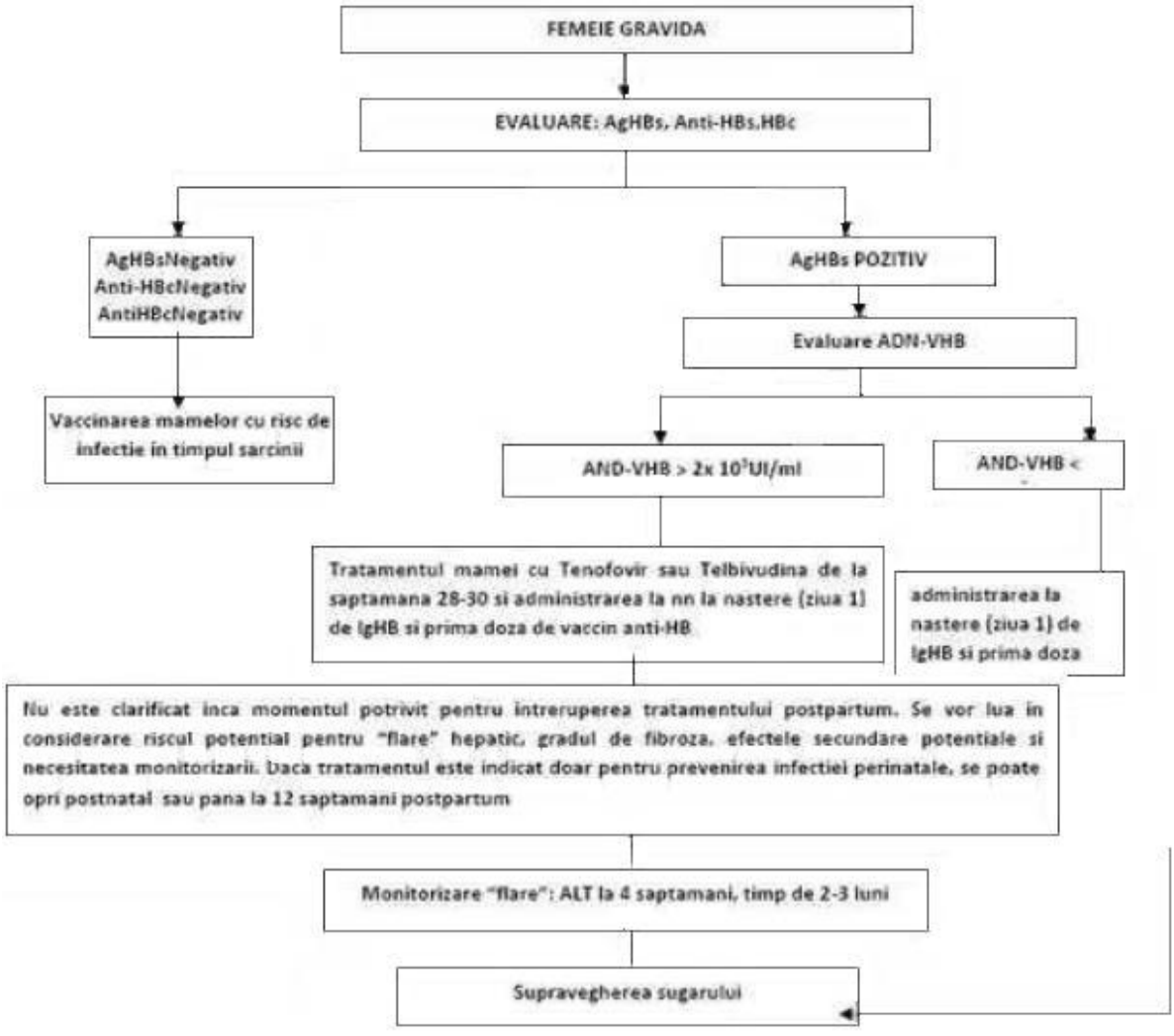
Prezența carcinomului hepatocelular, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, nu reprezintă contraindicație pentru inițierea terapiei antivirale, fiind recomandată administrarea analogilor nucleozidici/nucleotidici, conform indicațiilor şi criteriilor de includere prevăzute pentru infecția cronică VHB.

12. Tratamentul hepatitei VHB la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs, Ac antiHBs, Ac antiHBc în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să primească recomandare de vaccinare;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;

- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra posibilităţii transmiterii infecţiei la făt dar şi asupra beneficiilor tratamentului;
- Medicamentele antivirale acceptate pentru tratamentul infecţiei la femeia gravidă sunt şi tenofovirul disoproxil/alafenamidă.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neaşteptat, tratamentul trebuie reconsiderat
  - Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
  - Profilaxia transmiterii infecţiei la făt:
  - Imunizarea pasivă şi activă a nou-născutului la naştere: imunoglobulină specifică anti-hepatită B şi respectiv vaccinare, conform schemei naționale de imunizare.
  - Dacă mama este AgHBs pozitiv şi cu viremie înaltă (HBV DNA > 200.000 IU/mL) în intervalul S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau Tenofovir alafenamidă 25 mg/zi) plus imunizarea activă şi pasivă a nou-născutului la naştere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naştere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor ALT și reevaluarea ulterioară a indicației terapeutice.
- Toţi copiii născuţi din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV şi vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni şi la 6 luni după naştere).
- Copiii născuţi din mame AgHBs - pozitive vor fi testaţi pentru AgHBs şi Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECŢIEI CU VHB LA GRAVIDE



Medici prescriptori

Iniţierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecţioase, nefrologie (doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică şi pediatrie cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicină internă sau medicul de familie pot continua prescrierea, în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul de specialitate are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.”

32. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 31 cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM[1] (original şi biosimilar) şi DCI AVACOPAN**[1Ω] se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 31 cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM[1] (original şi biosimilar) şi DCI AVACOPAN**[1Ω]**

1. INTRODUCERE

I.1. Definiţie/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamaţia necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 – 96% dintre pacienţi.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entităţi clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică a tractului respirator şi inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică şi frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune în absenţa inflamaţiei granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică şi bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali şi eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

Ţintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) şi mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescenţă indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor şi în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară şi distrucţia peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ţinte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina şi lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene ţintă în vasculite PR3-ANCA pozitive şi vasculite MPO-ANCA pozitive defineşte mai bine grupe omogene de pacienţi decât elementele clinico-patologice prezentate şi lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificaţi.
Există frecvenţe diferite ale PR3-ANCA şi MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienţii cu GPA au PR3-ANCA şi 20% au MPO-ANCA. Date recente

arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecţiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. Propiltiouracil) şi siliciu au fost implicaţi în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate şi mortalitate crescute secundare evoluţiei ciclice cu remisiuni şi recăderi şi reacţiilor adverse secundare medicaţiei utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA şi PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) şi, din acest motiv, deşi preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidenţă anuală pentru GPA, PAM şi GEPA sunt respectiv 2,1 – 14,4, 2,4 – 10,1 şi 0,5 – 3,7/milion, prevalenţa vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 – 184/milion. Ratele de supravieţuire la 5 ani pentru GPA, PAM şi GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 – 91%, 45 – 76% şi 60 – 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022 au fost rezultatul celui mai mare studiu asupra vasculitelor ANCA pozitive, având specificitate și sensibilitate superioare criteriilor anterioare.

Aceste criterii se aplică pacienților care au diagnosticul de vasculită de vase mici/medii stabilit și au fost excluse diagnostice alternative care mimează vasculita.

a) Criteriile de clasificare GPA (Granulomatoza cu poliangiită)

Criterii clinice:

- Rinoree sanguinolentă, ulcerații, cruste, congestie, obstrucție, defect septal/perforație – **(+3)**
- Afectarea cartilajului (piramida nazală, auricular), disfonie sau stridor, afectare endobronșică, nas în șa- **(+2)**
- Hipoacuzie de transmisie sau neurosenzorială – **(+1)**

Criterii paraclinice (de laborator , imagistice, histopatologie)

- cANCA sau anti-PR3 pozitivi - **(+5)**
- Afectare pulmonară (noduli, mase tumorale, caverne)- **(+2)**
- Biopsie – Granuloame, inflamație granulomatoasă sau celule gigante - **(+2)**
- Afectarea sinusurilor nazale/paranazale - **(+1)**
- Glomerulonefrită pauci-imună – biopsie – (**+1)**
- pANCA sau Ac anti MPO pozitivi **– (-1)**
- eozinofilie $\geq 1 \times 10^9$/L **– (-4)**

Se adună scorurile pentru cei 10 itemi, un scor ≥ 5 este necesar pentru clasificarea ca GPA

b) Criteriile de clasificare GEPA (Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită)

Criterii clinice:

- Boală obstructivă respiratorie – **(+3)**

– Polipi nazali – (**+3)**
– Mononevrită multiplex – (**+1)**

Criterii paraclinice
– Eozinofilie – (**+5)**
– Biopsie – inflamație extravasculară cu predominanța eozinofilelor – (**+2)**
– cANCA sau Ac anti PR3 pozitivi – (**-3)**
– hematurie – (**-1)**

Se adună scorurile pentru cei 7 itemi, un scor ≥ 6 este necesar pentru clasificarea ca GEPA

c) Criteriile de clasificare PAM (Poliangiita microscopică)

Criterii clinice
– Afectare nazală: rinoree sanguinolentă, ulcerații, cruste, congestie, obstrucție, defect septal/perforație-(**-3)**

Criterii paraclinice
– pANCA pozitivi sau anticorpi anti-MPO pozitivi – (**+6)**
– Boală pulmonară interstițială obiectivată imagistic- (**+3)**
– Biopsie renală – Glomerulonefrită pauci-imună – (**+3)**
– cANCA sau Ac anti PR3 pozitivi – (**-1)**
– eozinofilie $\geq 1 \times 10^9$/L – (**-4)**

Se adună scorurile pentru cei 6 itemi, un scor ≥ 5 este necesar pentru clasificarea ca PAM

II.2. Evaluare
- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activităţii bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe şi sisteme afectate şi evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activităţii bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin activă.
- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

Definițiile consensuale EULAR pentru stările de activitate a bolii în vasculitele ANCA pozitive:

Boală activă : prezența semnelor și simptomelor tipice sau a altor caracteristici tipice (glomerulonefrita sau nodulii pulmonari) ale vasculitei active.

Remisiune : absența semnelor, simptomelor sau a altor caracteristici tipice ale vasculitei active, cu sau fără terapie imunosupresoare.

Remisiune susținută: absența semnelor, simptomelor sau a altor caracteristici tipice ale vasculitei ANCA pozitive, pe o perioadă de timp definită, cu sau fără terapie imunosupresoare.

Răspuns: reducerea cu ≥ 50% a scorului de activitate al bolii și absența unor noi manifestări

Recidivă: recurența unei forme de boală activă după o perioadă de remisiune.
Boală refractară: semne , simptome sau alte caracteristici nemodificate sau accentuate ale vasculitei ANCA pozitive după o perioadă de terapie standard de inducție. Trebuie excluse leziunile de organ, infecțiile, efectele secundare ale tratamentului sau comorbiditățile ca și cauze potențiale ale manifestărilor persistente sau agravate ale bolii.

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecţia terapiilor fiind făcută în funcţie de forma de boală, terapiile anterioare, complicaţiile induse de boală sau de tratament şi caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidităţii şi mortalităţii în acest grup de boli, transformându-le din boli potenţial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni şi recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalenţa crescută a GPA şi a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice şi a posibilităţilor evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Conform ultimelor recomandări EULAR publicate în 2022, tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele etape: inducția remisiunii și menținerea remisiunii.

III.2. <u>RITUXIMABUM</u>

Rituximabum (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafaţa limfocitelor B, inducând depleţia celulelor B implicate în producţia de autoanticorpi cum sunt ANCA.
Actualmente, în conformitate cu studiile internaţionale controlate şi cu recomandările EULAR publicate ăn 2022, RTX este indicat atât în terapia de inducţie a remisiunii cât şi în terapia de menținere a remisiunii la pacienţii cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) şi poliangiita microscopică (PAM) severe, active.

a. Terapia de inducție a remisiunii

Selecţia terapiei imunosupresoare sau biologice de inducţie a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală.

- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții fără boală ameninţătoare de organ sau de viață se tratează cu **Rituximabum** în combinație cu **glucocorticoizi;** metotrexatul (MTX) sau micofenolat mofetil (MMF) pot fi considerate alternative la RTX.
- Terapia de inducţie a remisiunii la pacienții cu vasculită ANCA pozitivă la debut amenințătoare de organ/viață, are scopul de inhibiţie rapidă a inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate, se realizează Rituximabum (RTX) și/sau ciclofosfamidă (CF) în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. În terapia de inducție a remisiunii la pacienții nou diagnosticați, RTX nu este inferior CF; există o

preferință pentru utilizarea RTX în terapia de inducție a remisiunii datorită efectelor secundare, pe termen lung ale CF. Unul dintre efectele secundare este reducerea rezervei ovariene și inducerea insuficienței ovariene premature precum și infertilitate masculină astfel încât Rituximabum este de elecție la pacienții care doresc să-și prezerveze potențialul fertil. CF este asociată cu neoplasmul de vezică urinară, insuficiența medulară, sindromul mielodisplazic și alte malignități, astfel încât utilizarea preferențială a Rituximabum reduce riscul de neoplazii la pacienții cu vasculită. Durata terapiei de inducție este de 3-6 luni. "Ţinta terapiei de inducţie" la 3 – 6 luni este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în absenţa terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boală inactivă cu BVAS = 0 în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boală inactivă cu BVAS = 0 în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).

- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții cu recădere a bolii se face **preferențial cu Rituximabum** (studiile au arătat superioritatea acestuia comparativ cu Ciclofosfamida, ratele de remisiune la 6 și 12 luni fiind semnificativ mai mari în cazul Rituximabum). Sunt date limitate în sprijinul utilizării CF la pacienții cu recădere după inducția remisunii cu Rituximabum, iar riscul de malignități este crescut în cazul administrării repetate a curelor de CF.

Glucocorticoizii reprezintă o componentă importantă a terapiei de inducție a remisiunii. Doza inițială recomandată este de 50-75 mg prednison sau echivalent pe zi, în funcție de greutatea pacientului. Ulterior, se recomandă scăderea treptată a dozei până la atingerea unei doze de 5 mg Prednison sau echivalent la 4-5 luni de la inițierea corticoterapiei. Cea mai frecventă cauză a mortalității la pacienții cu PAM sau GPA în primul an de la debut este reprezentată de infecțiile severe. Dozele mari de glucocorticoizi contribuie la creșterea riscului infecțios, astfel încât reducerea expunerii la glucocorticoizi reprezintă o prioritate.

Unele studii indică faptul că o doză mai mică de corticosteroid (0.5 mg/kgc) pentru terapia de inducție a remisiunii în vasculitele ANCA pozitive în asociere cu Rituximabum prezintă rate de remisiune similare dozei standard, însă se reduc semnificativ efectele adverse, în special infecțiile severe. Administrarea puls-urilor intravenoase de metilprednisolon (1000-3000 mg), deși o practică frecventă, nu prezintă argumente bazate pe dovezi, fiind recomandate doar în cazul afectării renale severe cu RFG ≤50 ml/min/1.73m^2 sau hemoragiei alveolare difuze.

b. Terapia de menținere a remisiunii

- Terapia de menţinere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 – 3 ani este efectuată cu scopul de a menţine inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, Rituximabum este de elecție pentru terapia de menținere a remisiunii, fiind superior ca eficacitate Azatioprinei sau Metotrexatului. Azatioprina și Metotrexatul sunt similare ca eficacitate, însă inferioare Rituximabum, fiind indicate doar in cazul contraindicațiilor la RTX (de exemplu reacții alergice, hipogamaglobulinemie severă, necesitatea vaccinării urgente).
- Terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul etapei de menţinere a remisiunii şi care se asociază cu creşterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducţie a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor. RTX este de preferat în recădere.
- Se recomandă continuarea terapiei de menținere a remisiunii pentru 24-48 luni în GPA și PAM după inducția remisunii unei boli la debut. Terapia cu durată mai îndelungată poate fi considerată

la pacienții cu recădere sau la cei cu risc crescut de recădere, dar trebuie avute în vedere preferința pacientului și riscul de imunosupresie continuă.

c. Criterii de includere a pacienţilor cu GPA şi PAM în tratamentul cu RTX (original și biosimilar)

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original și biosimilar) este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- vârsta peste 18 ani;
- confirmarea diagnosticului de granulomatoză cu poliangiită sau poliangiită microscopică:
  Pentru pacienții cu GPA/PAM se utilizează criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022.
  Biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) pattern cu afectare renală compatibil cu vasculita ANCA sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei.
- ANCA pozitiv (PR3 sau MPO) sau ANCA negativ, caz în care biopsia să fie caracteristică pentru GPA: cu evidență de granuloame, inflamație granulomatoasă, sau celule gigante sau pentru PAM: biopsie renală – glomerulonefrită pauci-imună/pattern cu afectare renală compatibil cu vasculita ANCA.
- confirmarea gradului de activitate a bolii:
  - forme sever active de GPA şi PAM de tip boală ameninţătoare de organ sau boală ameninţătoare de viaţă (afectare renală severă şi progresivă; afectare pulmonară severă şi progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă şi oculară severă şi progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducţie a remisiunii) cu BVAS ≥ 3.
- Pentru menținerea remisiunii GPA sau PM după inducția remisiunii cu RTX sau CF tratamentul cu RTX este de elecție, conform ultimelor recomandări EULAR 2022, ultimele studii indicând superioritatea acestuia în prevenirea recăderilor, comparativ cu AZA; Azatioprina sau MTX pot fi considerate alternative.
- Absența contraindicațiilor la Rituximabum.

d. Screening-ul necesar anterior iniţierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

d.1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienţi indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an.

d.2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei biologice la

pacienţii cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminase hepatice înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

e. Schema de administrare a Rituximabum (original si biosimilar)

e.1. Schema de administrare a Rituximabum (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM severe, active:

- 375 mg/m2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni sau 1g intravenos în săptămânile 0 şi 2; premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.
- precedat de pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1 – 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării “ţintei” terapiei de inducţie a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) conform recomandărilor EULAR 2022:

Doze uzuale profilactice:

- **1 comprimat (80/400 mg) zilnic**, SAU
- **1 comprimat (80/400 mg) de 2 ori/zi, de 3 ori pe săptămână** (ex. luni-miercuri-vineri)

Alternativ:

- 1 comprimat „forte” (160/800 mg) de 3 ori pe săptămână

Durata:

- Pe toată perioada imunosupresiei + 3-6 luni de la ultima doză de Rituximabum.
- Până când doza de corticoid scade sub 15 mg/zi și imunosupresia este redusă

e.2. Schema de administrare a Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM sever active

- 2 perfuzii a 500 mg intravenos, separate printr-un interval de 2 săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie de 500 mg intravenos la interval de 24 săptămâni.
- Se poate reduce intervalul de administrare a dozei de 500 mg la 4 luni sau se poate crește dozei la 1 g la 6 luni în cazul recăderilor.

Administrarea Rituximabum (original și biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților cu risc crescut de recurență a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menținere a remisiunii până la 5 ani.

După inducția remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar), tratamentul de menținere a remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de Rituximabum (original și biosimilar).

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menținere a remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii.

f. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar)

f.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM active sever:

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)

– Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:

- examen clinic
- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

f.2. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM active sever:

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face la 24 săptămâni

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face cu:

- examen clinic
- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

g. Contraindicaţii şi criterii de excludere a Rituximabum (original și biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive:

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienţii cu hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienţii cu infecţii cronice active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
- pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.
- sarcina şi alăptarea.
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.
- atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
- pierderea calităţii de asigurat.

III.3. AVACOPAN

Avacopan este un antagonist selectiv al receptorului uman al complementului 5a (C5aR1 sau CD88) și inhibă în mod competitiv interacțiunea dintre C5aR1 și anafilatoxina C5a.

Blocarea specifică și selectivă a C5aR1 de către Avacopan reduce efectele proinflamatorii ale C5a, care includ activarea, migrarea și aderența neutrofilelor la locurile de inflamație a vaselor sanguine mici, retragerea celulelor endoteliale vasculare și permeabilitate.

Avacopan este un medicament nou inclus în managementul standard al vasculitelor ANCA pozitive, în combinație cu RTX sau CF în scopul reducerii semnificative a expunerii la GC. Această indicație se bazează pe rezultatele studiului randomizat, placebo controlat ADVOCATE. Categoriile de pacienți care prezintă cel mai mare beneficiu în cazul administrării Avacopan sunt cei care au risc crescut de a dezvolta reacții adverse la GC si cei cu glomerulonefrită și degradarea rapidă a funcției renale.

a. Indcație terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Avacopan este indicat în asociere cu o schemă terapeutică cu Rituximabum sau ciclofosfamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu **Granulomatoza cu poliangiită (GPA)** sau **Poliangiita microscopică (PAM**), forme active, severe.

b. Criterii de includere în tratament:

Pacientul trebuie să îndeplinească cumulativ următoarele criterii:
- Vârsta ≥ 18 ani
- Diagnostic confirmat de:
  - Granulomatoză cu poliangiită (GPA) sau
  - Poliangiită microscopică (MPA)
- ANCA pozitiv (PR3 sau MPO) sau ANCA negativ, caz în care biopsia să fie caracteristică pentru GPA: cu evidență de granuloame, inflamație granulomatoasă, sau celule gigante sau pentru PAM: biopsie renală – glomerulonefrită pauci-imună
- Boală activă (BVAS > 0)
- Absența contraindicațiilor la Avacopan
- numărul de leucocite este ≥ $3,5 \times 10^9$/l , numărul de neutrofile este ≥$1,5 \times 10^9$/l , numărul de limfocite este≥$0,5 \times 10^9$/l.

c. Contraindicații pentru tratamentul cu Avacopan
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați in RCP-ul Avacopan

d. Criterii de excludere a tratamentului cu Avacopan la pacienții cu vasculite:
- Vasculite non-ANCA
- Forme eozinofilice (ex. GEPA)
- Insuficiență hepatică severă
- Infecții active severe necontrolate
- Hepatită virală active
- Sarcina sau alăptarea
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
- Pierderea calităţii de asigurat

e. Schema terapeutică:

Doza recomandată (adulți) este de 30 mg de două ori pe zi (echivalent cu **3 capsule a câte 10 mg**, administrate dimineața și seara). Avacopan se administrează în combinație cu RTX sau CF.

RTX se administrează în doză de 375 mg/m2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni. La 12 săptamâni de la inițierea tratamentului cu Avacopan se face evaluarea răspunsului la tratament. Dacă se obține remisiunea (completă sau parțială), se continua tratamentul cu Avacopan până la 52 de saptămâni si tratamentul cu RTX , conform recomandărilor de la pct III.2.b.

Mod de administrare:
Se administrează **oral**, **împreună cu alimentele**, capsulele se înghit întregi, fără a fi deschise sau zdrobite.

Durata tratamentului este de obicei până la 52 săptămâni, conform protocolului pentru inducerea și menținerea remisiunii, dar durata exactă este stabilită de medicul specialist. Nu există date care să susțină utilizarea Avacopan mai mult de 1 an.

Ajustări de doză:

- **Insuficiență hepatică severă**: nu este recomandat tratamentul cu Avacopan.

- **Insuficiență renală**: în general nu necesită ajustare. Nu a fost studiat la pacienții cu rată estimată de filtrare glomerulară ≤15ml/min/1.73 m^2 care fac dializă sau care au nevoie de dializă sau schimb de plasmă.
- **Interacțiuni medicamentoase**:
  - Se evită asocierea cu **inductori puternici CYP3A4** (ex. rifampicină).
  - Poate necesita ajustare dacă este administrat cu **inhibitori puternici CYP3A4** (ex. ketoconazol).

f. Monitorizarea răspunsului la tratament și a efectelor adverse ale pacienților tratați cu Avacopan

f.1. Monitorizarea răspunsului la tratament cuprinde:

- Evaluarea clinică care urmărește scăderea simptomelor sistemice: febră, fatigabilitate, scădere ponderală și ameliorarea afectării de organ: renală (reducerea hematuriei, proteinuriei, stabilizarea/ameliorarea creatininei), pulmonară (reducerea dispneei, hemoptiziei), ORL, cutanată (remiterea leziunilor)
- Scoruri de activitate (ex: BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score)
- Analize de laborator:
  - Creatinină serică, eGFR – la 2–4 săptămâni inițial, apoi periodic
  - Sumar urină și proteinurie
  - CRP, VSH
  - Hemoleucogramă completă
  - Transaminaze (ALT, AST) – monitorizare atentă
  - ANCA (nu este marker fidel de activitate, dar poate fi urmărit în context clinic)

Frecvența monitorizării răspunsului la tratamentul cu Avacopan:

- Lunar în primele 3 luni
- Apoi la 3 luni, în funcție de evoluție și schema asociată

f.2 Monitorizarea efectelor adverse ale pacienților tratați cu Avacopan:

- Reacții adverse frecvente: greață, cefalee, diaree, infecții ale tractului respirator superior
- Efecte adverse importante
  - Hepatotoxicitate: creșteri ale ALT/AST
  - Monitorizare: transaminaze înainte de inițiere, lunar în primele 6 luni
  - Oprirea temporară dacă ALT/AST >3 x LSVN sau >5 x LSVN;
  - Întreruperea permanentă a tratamentului trebuie luată în considerare dacă:
    - ALT sau AST >8 × LSVN,
    - ALT sau AST >5 × LSVN pentru mai mult de 2 săptămâni,
    - ALT sau AST >3 × LSVN și bilirubina totală >2 × LSVN sau raportul normalizat internațional (INR)>1,5,
    - ALT sau AST >3 × LSVN cu apariția de oboseală, greață, vărsături, durere sau sensibilitate în cadranul superior drept, febră, erupție cutanată și/sau eozinofilie (>5%),
    - a fost stabilită o asociere între Avacopan și disfuncția hepatică.
- Riscul infecțios este crescut în cazul administrării Avacopan fiind necesar screening pre-terapie (HBV, HCV, TB) și monitorizarea atentă clinică, mai ales că Avacopan se administrează concomitent cu alte imunosupresoare.

  - Efecte adverse hematologice: numărul de leucocite trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați conform indicațiilor clinice și ca parte a urmăririi de rutină a stării de bază a pacientului. Tratamentul cu Avacopan nu trebuie inițiat dacă numărul de leucocite este < $3,5 \times 10^9$/l sau numărul de neutrofile este < $1,5 \times 10^9$/l sau numărul de limfocite este < $0,5 \times 10^9$/l.
- Interacțiuni medicamentoase: Avacopan este metabolizat prin CYP3A4, astfel încât:
  - trebuie evitată asocierea inductori puternici ai CYP3A4 (ex: rifampicină), interacțiune ce poate duce la pierderea eficacității Avacopan,
  - trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (ex: ketoconazol). Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica o potențială creștere a reacțiilor adverse din cauza expunerii crescute la Avacopan.
  - trebuie manifestată precauție atunci când utilizați concomitent produse medicinale care sunt substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (fentanil, sirolimus și tacrolimus)

g. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament

- **Remisiune completă definită prin:** BVAS = 0 și absența necesarului de glucocorticoizi
- **Răspuns parțial evidențiat prin:** reducerea semnificativă a scorului BVAS și stabilizarea funcției renale
- **Eșec terapeutic** exprimat prin progresia afectării de organ recădere majoră

IV. Prescriptori

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator, imagistice şi histologice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
  - tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
  - tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
  - boală nou diagnosticată
  - boală cu recădere
  - boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creşterea screatininei cu > 30%)
  - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidităţi
- medicaţie

- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activităţii bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanţ biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX /Avacopan (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic/de sinteză recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

Pentru iniţierea terapiei biologice cu RTX (original si biosimilar) sau Avacopan se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan. Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic/de sinteză. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Anexa Nr. 1

Birmingham Vasculitis Activity Score – versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absenţa pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficienţa cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamaţie glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere înceţoşată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavităţi - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronşică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficienţă respiratorie	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absenţa pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicaţie > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate şi mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucţie a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreţie cronică/cruste - colaps al şeii nasului/perforaţie septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecţie - insuficienţă mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respiraţiei - afectarea funcţiei pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficienţă gonadală - insuficienţă medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- ☐ Nu am probleme în a mă deplasa
- ☐ Am unele probleme în a mă deplasa
- ☐ Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- ☐ Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
- ☐ Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
- ☐ Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)

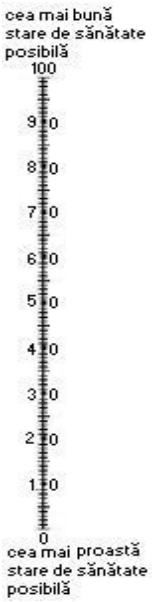
- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- ☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- ☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

Durere/Stare de disconfort

- ☐ Nu am dureri sau stare de disconfort
- ☐ Am dureri sau o stare de disconfort moderate
- ☐ Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Nelinişte/Deprimare

- ☐ Nu sunt neliniştit/ă sau deprimat/ă
- ☐ Sunt moderat neliniştit/ă sau deprimat/ă
- ☐ Sunt extrem de neliniştit/ă sau deprimat/ă



Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteţi imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteţi imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicaţi pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceţi acest lucru cu un X pe scara din dreapta.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR

MONITORUL OFICIAL

„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, încărcați actele pe site, la: https://www.monitoruloficial.ro, secțiunea Publicări.

5 948493 650706

Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 586 bis/17.VII.2026 conține 312 pagini. Prețul: 468 lei **ISSN** 1453—4495

Acest număr al Monitorului Oficial al României a fost tipărit în afara abonamentului.