# ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 1.076 din 21 aprilie 2026

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 789 din 24 aprilie 2026

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

Văzând Referatul de aprobare nr. 1.076 R din 21.04.2026 al Direcției generale asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 4.101 din 24.04.2026 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** și **președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate** emit următorul ordin:

**Art. I.** — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătății,
**Alexandru-Florin Rogobete**

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
**Adrian Constantin Achim**

*) Ordinul nr. 1.076/789/2026 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 358 din 30 aprilie 2026 și este reprodus și în acest număr bis.

**ANEXA**

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

**1. La anexa nr. 1, în tabel, protocoalele terapeutice corespunzătoare pozițiilor nr. 137 cod (L01XC02) și nr. 338 cod (L04AC07) se abrogă.**

**2. La anexa nr. 1, în tabel, după poziţia 395 se introduc treizeci și trei noi poziții, pozițiile 396 - 428, cu următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 396 | A03AB02 | GLICOPIRONIUM BROMIDUM |
| 397 | A16AB13 | ASFOTAZA ALFA |
| 398 | A16AB14 | SEBELIPASE ALFA |
| 399 | A16AB20 | PEGUNIGALSIDASUM ALFA |
| 400 | A05AX04 | MARALIXIBATUM |
| 401 | A05AX05 | ODEVIXIBATUM |
| 402 | A16AX04 | NITISINONUM |
| 403 | A07EA06 | BUDESONIDUM |
| 404 | C10AX06 | ICOSAPENT ETHYL |
| 405 | C10AX18 | VOLANESORSENUM |
| 406 | H02CA02 | OSILODROSTATUM |
| 407 | L04AC03 | ANAKINRA |
| 408 | L04AJ01-MGg | ECULIZUMABUM |
| 409 | L04AJ01-TSNMO | ECULIZUMABUM |
| 410 | L04AJ03 | PEGCETACOPLANUM |
| 411 | L04AJ07 | CROVALIMABUM |
| 412 | L01EE02-EC01 | COBIMETINIBUM + VEMURAFENIBUM |
| 413 | L01EE03-EC03 | BINIMETINIBUM + ENCORAFENIBUM |
| 414 | L01EC03-EE01 | ENCORAFENIBUM + CETUXIMABUM |
| 415 | L01EM03 | ALPELISIB |
| 416 | L01EN02 | PEMIGATINIBUM |
| 417 | L01EX14 | ENTRECTINIBUM |
| 418 | L01EX18 | AVAPRITINIBUM |
| 419 | L01EX19 | RIPRETINIBUM |
| 420 | L01FX12 | TAFASITAMABUM |
| 421 | L01FX18 | AMIVANTAMABUM |
| 422 | L01FX20 | TREMELIMUMABUM |
| 423 | L01XK52 | COMBINAŢII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM) |
| 424 | L01XM02 | IVOSIDENIBUM |
| 425 | N07XX15 | INOTERSENUM |
| 426 | L04AL02 | ROZANOLIXIZUMABUM |
| 427 | V03AE10 | NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS |
| 428 | V10XX05 | LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN |

**3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA**

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică**

**1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**
- **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij;
- **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vasculare retininene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**
- **subiecţi de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.
- **subiecţi de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry.**

**3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimaticăcu Agalsidasum Beta în boala Fabry**
Agalsidasum Beta este indicat pentru tratamentul de substituţie enzimatică pe termen lung la pacienţii cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α-galactozidază A).
Agalsidasum Beta este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 8 ani şi peste**.**

**4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică cu Agalzidazum Beta :** Prevenirea progresiei spre leziuni tisulare ireversibile şi insuficienţă de organ, **ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii**

**II. Stabilirea schemei de tratament prin substituţie enzimatică cu Agalsidasum Beta la pacienţii cu boală Fabry**

Agalsidasum beta este indicat pentru tratamentul de substituţie enzimatică pe termen lung la pacienţii cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α-galactozidază A).
Agalsidasum beta este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 8 ani şi peste.
Tratamentul cu medicamentul Agalsidasum Beta se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (**26 administrări pe an**), în doză de **1 mg/kg corp**; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

Administrarea perfuziei de Agalsidasum Beta la domiciliu poate fi avută în vedere în cazul pacienţilor care tolerează bine perfuziile. Decizia de a se permite administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată numai în urma unei evaluări şi la recomandarea medicului curant. Pacienţii care prezintă reacţii adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu trebuie **să oprească imediat administrarea perfuziei** şi să solicite asistenţă medicală. Este posibil să fie necesar ca următoarele perfuzii să fie administrate în unităţi medicale. La domiciliu, doza şi viteza de perfuzare trebuie să rămână constante; acestea nu trebuie modificate fără supravegherea personalului medical.

*Grupe speciale de pacienţi*
*Insuficienţă renală*
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

*Insuficienţă hepatică*
Nu au fost efectuate studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

*Vârstnici*
Siguranţa şi eficacitatea Agalsidasum Beta la pacienţi cu vârsta peste 65 ani nu au fost stabilite şi, în prezent, nu poate fi recomandată nicio schemă de doze pentru aceşti pacienţi.

*Copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea Agalsidasum Beta la copii cu vârsta cuprinsă între 0 şi 7 ani nu au fost încă stabilite.
Nu este necesară ajustarea dozei la copii şi adolescenţi cu vârsta de 8-16 ani.
Pentru pacienții cu greutatea < 30 kg, viteza maximă de perfuzare trebuie să rămână la 0,25 mg/min (15 mg/oră).

*Mod de administrare*
Agalsidasum Beta trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.).
Viteza inițială de perfuzare i.v. nu trebuie să fie mai mare de 0,25 mg/minut (15 mg/oră). Viteza de perfuzare poate fi redusă în cazul unor reacții asociate perfuziei.
După ce toleranța pacientului este bine stabilită, viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de la 0,05 până la 0,083 mg/min (creșteri de la 3 până la 5 mg/oră) cu fiecare perfuzie ulterioară. În studiile clinice efectuate la pacienți cu fenotip clasic, viteza de perfuzare a fost crescută treptat, pentru a ajunge la o durată minimă de 2 ore. Acest lucru a fost obținut după 8 perfuzii inițiale cu viteza de perfuzare de 0,25 mg/min (15 mg/oră), fără RAP, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei. O scădere suplimentară a timpului de perfuzare la 1,5 ore a fost permisă pentru pacienții fără RAP noi în timpul ultimelor 10 perfuzii sau fără evenimente adverse grave raportate în timpul ultimelor 5 perfuzii. Fiecare creștere a vitezei de 0,083 mg/min (~5 mg/oră) a fost menținută timp de 3 perfuzii consecutive, fără RAP noi, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei, înainte de creșterea ulterioară a vitezei de perfuzare.

**Pacienții cu boala Fabry pot fi mutați de pe un tratament pe altul (Agalsidasum Alfa, Agalsidasum Beta, Pegunigalzidaza sau Migalastatum - în cazul mutațiilor sensibile) dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul anterior.**

**III. Criterii de excludere din tratamentul de substituţie enzimatică**
**1.** Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică
**2.** Reacţii adverse severe la medicament

## IV. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boala Fabry la iniţierea şi pe parcursul terapiei de substituţie enzimatică

| Evaluare | Obiective, criterii şi mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice | iniţial |
| | Activitatea enzimatică | iniţial |
| | Genotip | iniţial |
| | Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) | iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Proteinurie/24 ore său raport proteinurie/creatininurie din probă random | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Dializă, transplant (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*) |
| | Monitorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Infarct miocardic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică | Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Toleranţa la căldură/frig | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Durere cronică/acută (da/nu), tratament | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*) |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Audiograma | Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*) |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Spirometrie | iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene |
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | iniţial, anual |
| | Profil trombofilie (proteină C, proteina S, antitrombina III, etc.) | iniţial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta | Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea vieţii | Chestionar "Inventar sumar al durerii" | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

**)Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovascular*

**V. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament de substituţie enzimatică se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.**

**VI. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry**

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

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie, medicina internă.”

**4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA**

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale Alfa-galactozidază A (Alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității Alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi , si apariția manifestărilor clinice din boala Fabry.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu AGALSIDASUM ALFA**

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

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

- **Renale**: proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4-5);
- **Cardiace**: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice**: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale**: crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, saţietate precoce;
- **ORL**: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare**: tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate**: angiokeratoame, dishidroză, telangiectazii;
- **Oculare**: opacități corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase**: osteopenie, osteoporoză.

**2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:**

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a Alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala.
- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutatiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A. La femeile purtatoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situeaza la limita inferioara a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutatiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**
- **Adultii și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α-galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **Adultii și copii de sex feminin**: nivel scăzut al activității α-galactozidazei A în plasma și leucocite si/sau mutatie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu Agalsidasum Alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacientii diagnosticati incepand cu varsta de 7 ani si eligibili pentru includerea in tratament pot initia tratamentul cu Agalsidasum Alfa.**

**4. Indicația terapiei cu Agalsidasum Alfa în boala Fabry (face obiectul unui contract cost volum):**
Agalsidasum Alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de Alfa-galactosidază A).

**5. Obiectivele terapiei terapiei cu Agalsidasum Alfa în boala Fabry**:
- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

**II. Schema de tratament cu agalsidasum alfa la pacienții adulti și copii cu diagnostic confirmat de BOALĂ FABRY**

Agalsidasum Alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute.

Soluţia perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum Alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiaşi linii intravenoase.

La **copii şi adolescenţi (7-18 ani)** Agalsidasum Alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii şi adolescenţi (7-18 ani) cărora li s-a administrat Agalsidasum Alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neaşteptate privind siguranţa.

Nu s-au efectuat studii la **pacienţii cu vârsta peste 65 ani** şi în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la aceşti pacienţi, deoarece nu s-a stabilit încă siguranţa şi eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu Agalsidasum Alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la Agalsidasum Alfa ar fi asociaţi cu efecte clinice semnificative asupra siguranţei (de exemplu reacţii la perfuzie) sau a eficacităţii.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidasum Beta pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezinta o mutatie sensibilă (”amenable mutation”) si care au fost tratați cu saperon farmacologic, Migalastatum, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta, dacă opțiunea

medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastatum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezinta o mutatie sensibilă (”amenable mutation”) si care au fost tratați cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta saperon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastatum, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinta medicului sau pacientului pentru terapie orala.

**III. Criterii de excludere din tratamentul cu AGALSIDASUM ALFA**

1. Reacţii adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu AGALSIDASUM ALFA**

| Evaluare | Obiective, criterii și mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)<br>Pedigree-ul clinic | Inițial<br>Inițial<br>Inițial<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Rata filtrarii glomerulare (Clearance creatinina) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Dializă, transplant (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială ECG, echocardiografie | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 luni la pacienti ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) |
| | Monotorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
| | Aritmii (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Angor (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Infarct miocardic (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică | Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Toleranța la căldură/frig<br>Durere cronică/acută (da/nu), tratament<br>Depresie (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24-36 luni*) |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 24-36 luni*) |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezență, evoluție) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Fumat (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Spirometrie | Inițial, anual dacă este anormală, daca este normala la fiecare 24-36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | Inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene |

| | | |
|---|---|---|
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | Inițial, anual |
| | Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.) | Inițial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta | Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la initierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea vieții | Chestionar "Inventar sumar al durerii"<br>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)<br>Chestionar PedsQL (copii) | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

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

**V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală fabry care nu beneficiază de tratament cu AGALSIDASUM ALFA** se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

## VI. Măsuri terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

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

## VII. Prescriptori

Medicii din specialitatile nefrologie, cardiologie, genetica medicala, neurologie și pediatrie.”

**5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM**

**A. Boala Gaucher**

**I. Definiție**

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

Boala Gaucher are 3 forme:
**1.** tip 1;
**2.** tip 2 (forma acută neuronopată);
**3.** tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:
- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15-20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizata 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substitutie enzimatica (TSE) si terapia de reducere a substratului (TRS) si este necesar toata viata. In tara noastra, sunt disponibile in prezent doua medicamente incadrate in prima categorie TSE (Imiglucerasum si Velaglucerase) care se administreaza intravenos si alte doua din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat si Miglustatum), care se administreaza per oral.
Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netratați anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienti cu varsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1 , forma usoara sau medie care nu pot fi suspusi terapiei de substitutie enzimatica (au contraindicatii la TSE). In aceasta situatie Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celalalt medicament din categoria TRS, disponibil in Romania), decizand in consecinta. Inainte de initierea tratamentului pacientii trebuie reevaluați conform tabelului nr. 1.

**Tabelul 1 - Evaluare la stabilirea diagnosticului**

| Ex. Bioumorale | Evaluarea organomegaliei** | Evaluarea bolii osoase | Ex. Cardio-Pulmonare | Calitatea Vieții |
|---|---|---|---|---|
| - Hemoleucogramă:<br>Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite<br>- Markeri Biochimici*<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1])<br>ACE<br>Fosfataza acida tartrat rezistenta<br>- Analiza mutațiilor<br>- Teste hepatice<br>AST/ALT<br>Bilirubina (directă si indirectă)<br>Gamma GT colinesteraza<br>Timp de protrombină proteine totale albumina<br>- Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină;<br>Sideremia; feritină<br>- Teste opționale: imunoglobuline cantitativ capacitate totală de legare a Fe, Vit. B12 | 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)<br><br>2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric) | 1. IRM*** (secțiuni coronale; T1 si T2 ) a întregului femur (bilateral)<br><br>2. Rgr.<br>- femur (AP- bilateral)<br>- coloană vertebrală (LL)<br><br>3. DEXA (de coloana lombara si de col femural bilateral) | 1. ECG<br><br>2. Rx. toracic<br><br>3.Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida - PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani. | SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional si stare de bine) |

*[1)] markeri sensibili ai activității bolii*
** unul dintre cele trei teste*
*** organomegalia se va exprima atât in $cm^3$ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100*
**** IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.*

## II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustatum numai pacienții adulti cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, ușoară sau moderată și nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicatii):

**1.** Creștere viscerală:
a) Splenomegalie: ≤5 MN* (forma usoara); >5 → ≤ 15 MN* (forma medie)
b) Hepatomegalie: ≤1,25 MN* (forma usoara); >1,25 → ≤ cu 2,5 MN* (forma medie)

**Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicatia mentionata sub tabele.*

**2.** Citopenie:
a) Hb scazuta (anemie datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze) - <12 g/dl → ≥10 g/dl (forme usoare); <10 g/dl → ≥ 9 g/dl (forme medii)
b) Trombocite < 150000/mmc → ≥ 120000/mmc (forme usoare); < 120000/mmc → ≥ 60000/mmc (forme medii)

**3.** Boală osoasă usoara/moderata definită prin: dureri osoase (daca se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulara.

## III. Criterii de excludere a pacienților

1. Hipersensibilitatea la substața activă sau la oricare dintre excipienți
2. Insuficiență renală severă (clearance-ul la creatininei < 30ml/min și 1,73$m^2$)
3. Insuficiență hepatică
4. Sarcină și alăptare

## IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru care pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netratați anterior. Pacienții care au contraindicații la terapia de substituție enzimatică sau la care terapia de substituție enzimatică nu a demonstrat îmbunătățirea statusul clinic pot fi tratați cu Miglustatum în doze de 100 mg de trei ori pe zi.
La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei și la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/minut și 1,73 $m^2$, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienții cu un clearance al creatininei ajustat la 30-50 ml/minut și 1,73 $m^2$ administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

## V. Monitorizarea pacienților

Intervalele monitorizarea a pacienților cu boală Gaucher tip I ușoară sau moderată se vor efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

**1.** Anemia:
- hemoglobina trebuie să crească:
  - ≥ 11 g/dl (la femei);
  - ≥ 12 g/dl (la barbati)

**2.** Trombocitopenia:
- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească:
  - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
  - la valori normale (la pacienții splenectomizați)

**3.** Hepatomegalia
- obținerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN [1)]

**4.** Splenomegalia
- obținerea unui volum splenic ≤ 2-8xN [2)]

**5.** Dureri osoase
- absente

**6.** Crize osoase
- absente

**7.** Ameliorare netă a calității vieții

---

[1)] multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100
[2)] multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

**Tabelul II**
**Evaluare in cursul monitorizării**

| Parametru | La fiecare 6 luni | La fiecare 12-24 luni |
|---|---|---|
| Hemoleucograma | | |
| Hb | X | X |
| Nr. Trombocite | X | X |
| Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1]) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta | | X (oricare din teste) |
| Evaluarea organomegaliei* | | |
| Volumul Splenic (IRM/CT volumetric) | | X |
| Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric) | | X |
| Evaluarea bolii osoase | | |
| 1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral) | | X |
| 2. Rgr.:<br>- femur (AP- bilateral)<br>- coloana vertebrala (LL) | | X<br>X<br>X |
| 3. DEXA (de coloana lombara si de col femural) | | X |
| Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV | | X |
| Teste bio-umorale*** | X | |
| Calitatea vieții | | |
| SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine) | | X |

*[1] markeri sensibili ai activității bolii*
** organomegalia se va exprima atât in $cm^3$ cât și în multiplu față de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100*
*** IRM osos va preciza prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.*
**** A se vedea in tabelul nr. I*

## VI. Criterii de intrerupere a tratamentului

**1.** Eventualele efecte adverse ale terapiei care impiedica pacientul sa continuie tratamentul:
- diaree (raportata la 80% dintre pacienti), flatulenta si dureri abdominale.
- tremor (raportat la 37% dintre pacienti)
- scadere in greutate (raportata la 8% dintre pacienti).

**2.** Evolutie nefavorabila a bolii sub tratament
**3.** Lipsa de complianta la tratament.

In situatia intreruperii tratamentului cu Miglustatum se va avea in vedere tratamentul cu Eligustat.

## VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

**NOTĂ:** Monitorizarea pacienților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Spitalul Clinic Județean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj.

**B. <u>Boala Niemann-Pick</u>**

Boala Niemann-Pick tip C (NPC) este o afecțiune genetică rară, progresivă, neurovisceralã, cu evoluție severă și potențial letal. Transmiterea este autozomal recesivă, fiind determinată de mutații în genele NPC1 (majoritatea cazurilor) sau NPC2.
Boala este caracterizată printr-un defect al transportului intracelular al colesterolului și al altor lipide, determinând acumularea lizozomală de lipide neesterificate în special în creier, ficat și splină, ceea ce duce la deteriorare neurologică progresivă și afectare viscerală.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu miglustatum**

**1. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**
**Miglustatum este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții cu NPC pacienți copii și adulți cu diagnostic confirmat**

**2. Manifestări clinice sugestive pentru NPC:**
**Neurologice:**
- ataxie cerebeloasă
- tulburări de mișcare (distonie, tremor)
- paralizie supranucleară a privirii verticale
- disfagie, disartrie
- deteriorare cognitivă progresivă, demență
- epilepsie

**Psihiatrice:**
- tulburări de comportament
- psihoză, depresie

**Viscerale:**
- hepatosplenomegalie (mai frecvent în copilărie)
- afectare hepatică

**3. Criterii de confirmare a diagnosticului:**
Diagnosticul de NPC se stabilește prin:
- **diagnostic molecular:**
  - identificarea mutațiilor patogene în genele NPC1/NPC2

  și/sau
- **teste biochimice specifice:**
  - testul filipin (în fibroblaste)
  - biomarkeri specifici (ex: oxisteroli plasmatici)

**4. Mecanism de acțiune:**
Miglustatum este un inhibitor al **glucozilceramid-sintazei**, reducând sinteza glicolipidelor și acumularea acestora în celule (**terapie de reducere a substratului**).

**5. Obiectivele terapiei:**
- încetinirea progresiei neurologice
- stabilizarea funcțiilor motorii și cognitive
- îmbunătățirea calității vieții
- prelungirea supraviețuirii

**II. Stabilirea schemei de tratament cu miglustatum**
**Doze:**
- **Adulți și adolescenți ≥12 ani:**
  - **200 mg de 3 ori pe zi**

– **Copii <12 ani:**
  - doză ajustată în funcție de suprafața corporală

Suprafata corporala ($m^2$) - Doza recomandata

| | |
|---|---|
| > 1,25 | 200 mg de trei ori pe zi |
| > 0.88 – 1,25 | 200 mg de doua ori pe zi |
| > 0,73 – 0,88 | 100 mg de trei ori pe zi |
| > 0,47 – 0,73 | 100 mg de doua ori pe zi |
| ≤ 0,47 | 100 mg o data pe zi |

**Mod de administrare:**
– administrare orală
– poate fi administrat cu sau fără alimente
– se recomandă **dietă cu conținut redus de lactoză și carbohidrați** (pentru reducerea efectelor digestive)

**Durata tratamentului:**
– tratament **cronic, pe termen lung**, în funcție de răspunsul clinic

**III. Criterii de excludere / întrerupere a tratamentului**
– lipsa beneficiului clinic (progresie rapidă)
– reacții adverse severe:
  - diaree severă
  - scădere ponderală importantă
  - neuropatie periferică
– complianță redusă
– contraindicații medicale majore

**IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu NPC tratați cu miglustatum**

| Domeniu | Evaluare | Periodicitate |
|---|---|---|
| General | Anamneză, examen clinic | Inițial, la 6 luni |
| Neurologic | Scala de dizabilitate NPC | La 6 luni |
| Cognitiv | Evaluare neuropsihologică | Anual |
| Imagistic | RMN cerebral | La 12–24 luni |
| Nutrițional | Greutate, status nutrițional | La 3–6 luni |
| Digestiv | Monitorizare diaree | Continuu |
| Neuropatie | Examen neurologic | La 6–12 luni |
| Laborator | Hemoleucogramă, funcție hepatică | La 6 luni |

**V. Măsuri terapeutice adjuvante și suportive**

| Domeniu | Manifestări | Tratament |
|---|---|---|
| Neurologic | Epilepsie | Antiepileptice |
| Motor | Spasticitate | Baclofen, fizioterapie |
| Nutrițional | Disfagie | Dietă adaptată, gastrostomă |
| Psihiatric | Tulburări comportament | Tratament specific |
| Respirator | Aspirații | Reabilitare respiratorie |

**VI. Prescriptori:** medici cu specialitățile: neurologie, neurologie pediatrică, genetică medicală, pediatrie, medicină internă.”

**6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50, cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50, cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM**

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbaţii şi femeile.
Mutaţiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele şi ţesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea şi mortalitatea asociate cu boala Fabry.
Anumite mutaţii ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu MIGALASTATUM**
În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eşecul organic. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pot pune viaţa în pericol.

**1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**
- **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**
Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutaţiilor. O menţiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor în vederea precizării stării de purtător.
- **subiecţi de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.
- **subiecţi de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu Migalastatum pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutaţie sensibilă (”amenable mutation”).**

**II. Indicaţiile terapiei cu migalastatum în BOALA FABRY:**

Migalastatum este un şaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv şi reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutaţii sensibile.

Legarea Migalastatum stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic şi uşurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea Migalastatum restabileşte activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 şi a substraturilor asociate.

**Migalastatum este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulţilor şi adolescenţilor în vârstă de cel puţin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) şi care prezintă o mutaţie sensibilă (”amenable mutation”).**

Mutaţiile genei GLA sensibile şi non-sensibile la tratamentul cu Migalastatum sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutaţiile genei GLA sunt disponibile şi furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menţionate privind nucleotidele reprezintă modificări potenţiale ale secvenţei ADN, care determină mutaţia la nivelul aminoacizilor. Mutaţia la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenţei proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilităţii la tratament:

- Dacă o dublă mutaţie este prezentă în acelaşi cromozom (la bărbaţi şi femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutaţie este înscrisă ca menţiune separată;
- Dacă o dublă mutaţie este prezentă în doi cromozomi diferiţi (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutaţiile individuale este sensibilă.

**III. Obiectivele terapiei cu migalastatum în BOALA FABRY:**

- **Ameliorarea simptomatologiei şi**
- **Prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu Migalastatum privind funcţia renală:**
  În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituţie enzimatică), funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastatum. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE şi în faza de extensie deschisă: **Funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu Migalastatum.**
- **Rezultatele privind funcţia cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**
  După 18 luni de tratament cu Migalastatum, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastatum a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.
- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE şi în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastatum a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentraţiilor plasmatice de lyso-Gb3 şi ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstiţiale renale la pacienţii cu mutaţii sensibile.
- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastatum au fost observate reduceri calitative ale concentraţiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale şi, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**

- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace şi cerebrovasculare sau deces, a evidenţiat o frecvenţă a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastatum de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastatum a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul iniţial la luna 6, în ceea ce priveşte diareea, precum şi cu ameliorări în ceea ce priveşte refluxul la pacienţii care prezentau simptome la momentul iniţial.
- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastatum la pacienţii trecuţi de la tratament anterior cu TSE. La pacienţii netrataţi anterior cu TSE (FACETS), Migalastatum a produs îmbunătăţiri semnificative în domeniile vitalităţii şi sănătăţii generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

**IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastatum la pacienţii cu BOALĂ FABRY**

**Doze Migalastatum: schema de dozare recomandată la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 12 ani este de 123 mg Migalastatum (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeaşi oră.**

Doză omisă de Migalastatum nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de Migalastatum numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea Migalastatum în următoarea zi şi la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

**Mod de administrare Migalastatum:** expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente **cu cel puţin 2 ore înainte şi 2 ore după administrarea** Migalastatum, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, Migalastatum trebuie luat o dată la două zile, la aceeaşi oră. Capsulele trebuie înghiţite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

**Durata tratamentului cu Migalastatum: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.**

**V. Criterii de excludere din tratamentul cu MIGALASTATUM**

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale, a parametrilor ecocardiografici şi a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienţii care au început tratamentul cu Migalastatum sau care au fost trecuţi la acest tratament.
- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu Migalastatum.
- Reacţii adverse severe la medicament

**Contraindicații:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- pacienţi cu mutaţii non-sensibile.
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
- pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 $m^2$.
- adolescenți cu vârsta ≥12ani - <18 ani și greutate < 45 kg[*)]

[*)] *criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 k*

## VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boala fabry la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu MIGALASTATUM

| Evaluare | Obiective, criterii şi mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime)<br>Pedigree-ul clinic | Iniţial<br>Iniţial<br>Iniţial<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Dializă, transplant (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială<br>ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*) |
| | Monitorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
| | Aritmii (da/nu)<br>Angor (da/nu)<br>Infarct miocardic (da/nu)<br>Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu)<br>Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică | Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Toleranţa la căldură/frig<br>Durere cronică/acută (da/nu), tratament<br>Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni<br>Iniţial, la fiecare 6 luni<br>Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*) |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)<br>Audiograma | Iniţial, la fiecare 6 luni<br>Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*) |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| | Spirometrie | Iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | Iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene |
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | Iniţial, anual |
| | Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.) | Iniţial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta | Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea vieţii | Chestionar "Inventar sumar al durerii"<br>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)<br>Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*)<br>Iniţial, la fiecare 6 luni*) |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

*)*Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare*

**Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTATUM se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.**

## VII. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

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

## VIII. Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie şi pediatrie.”

**7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76, cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76, cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM**

**I. Indicaţie terapeutică**

Adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, precum și la copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe), ca adjuvant la regimul alimentar:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obținerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

**II. Criterii de includere:**

1. Copii și adolescenți (vârsta $\geq$ 8 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (Hfhe),
2. Adulţi (vârsta $\geq$ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau dislipidemie mixtă primară.
3. Ca adjuvant la dietă:
   - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
   - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

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

**III. Doze şi mod de administrare**

Doza iniţială uzuală de alirocumabum la pacienții adulți este de 75 mg (1 injecție a 75 mg), administrată o dată la interval de 2 săptămâni, o doză de 150 mg (1 injecție a 150 mg) administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg (1 injecție a 300 mg sau consecutiv 2 injecții a 150 mg) o dată la interval 4 săptămâni (lunar), administrate subcutanat. Oricare din cele trei doze pot fi utilizate pentru inițierea tratamentului.

Pentru copii și adolescenți, doza se stabilește în funcție de greutatea corporala:

| **Greutatea corporală** | **Doza recomandată** | **Doza recomandată pentru scaderea suplimentară a LDL colesterol** |
|---|---|---|
| Mai puțin de 50kg | 150 mg o data la 4 saptămâni (lunar) | 75 mg o data la 2 saptămâni |
| Mai mult de 50 kg | 300 mg o data la 4 saptămâni (lunar) | 150 mg o data la 2 saptămâni |

Doza de alirocumabum va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist, pediatru sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la

momentul iniţierii tratamentului cu alirocumabum, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

**ADULȚI**

| Categorie de Risc CV | Criterii | Țintă LDL-C |
|---|---|---|
| **RISC EXTREM** | – Pacienți cu BCVAS care prezintă evenimente vasculare recurente în timpul tratamentului cu statină în doză maximă tolerată<br>– Pacienți cu boală arterială polivasculară (ex. coronariană și periferică) | < 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RISC FOARTE CRESCUT** | Persoane care prezintă oricare dintre următoarele:<br>– Boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVAS) documentată, fie clinic, fie fără echivoc la imagistică. BCVAS documentată include antecedente de SCA(infarct miocardic sau angină instabilă), sindroame coronariene cronice, revascularizare coronariană (PCI, CABG și alte proceduri de revascularizare arterială), accident vascular cerebral și AIT, precum și boală arterială periferică. BCVAS documentată fără echivoc la imagistică include acele constatări cunoscute ca predictive pentru evenimente clinice, precum placa semnificativă la angiografia coronariană sau la CT, ori la ecografia carotidiană sau femurală, sau un scor CAC marcat crescut la CT<br>– Diabet zaharat cu afectare a organelor țintă, sau cel puțin trei factori de risc majori, sau debut precoce al DZ tip 1 cu durată lungă (>20 ani)<br>– Boală cronică de rinichi severă (eGFR <30 mL/min/1,73 m²)<br>– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥20% pentru riscul la 10 ani de boală cardiovasculară fatală sau non-fatală<br>– Hipercolesterolemie familială cu BCVAS sau cu un alt factor de risc major | < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RISC CRESCUT** | Persoane cu oricare dintre următoarele:<br>– Factori de risc individuali semnificativ crescuți, în special CT >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) sau TA ≥180/110 mmHg<br>– Pacienți cu HF fără alți factori majori de risc<br>– Pacienți cu DZ fără afectare a organelor țintă, cu durată a DZ ≥10 ani sau un alt factor suplimentar de risc<br>– BCR moderată (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²)<br>– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥10% și <20% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală | < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RISC MODERAT** | Persoane cu oricare dintre următoarele:<br>– Pacienți tineri (DZ1 <35 ani; DZ2 <50 ani) cu durată a DZ <10 ani, fără alți factori de risc<br>– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥2% și <10% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală | < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) |
| **RISC SCĂZUT** | – SCORE2 sau SCORE2-OP calculat <2% pentru riscul la 10 ani de boală cardiovasculară fatală sau non-fatală | < 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL) |

**COPII și ADOLESCENȚII cu** hipercolesterolemie familială heterozigotă

Conform criteriilor ESC/EAS bazate pe valorile LDL-colesterolului:

1. La copiii cu antecedente familiale de colesterol crescut sau boală coronariană prematură, pragul diagnostic acceptat este ≥4,0 mmol/L (≥160 mg/dL).

2. Dacă unul dintre părinți prezintă un defect genetic cunoscut, pragul diagnostic pentru copil este ≥3,5 mmol/L (≥130 mg/dL).

Ținta LDL-colesterol
– LDL-colesterol <130 mg/dL la copii cu vârsta ≥ 10 ani
– 50% reducere față de valoarea pre-tratament la copii 8-10 ani.

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.

Alirocumabum se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului.

Pentru a administra doza de 300 mg, fie se administrează doza unică de 300 mg sau se efectuează consecutiv două injecţii a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Alirocumabum nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.

Înainte de utilizare, alirocumabum trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

**IV. Monitorizarea tratamentului**
Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ţinta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4 – 8 săptămâni.

După stabilirea dozei optime de alirocumabum, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face iniţial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumabum dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

**V. Contraindicaţii**
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Precauţii de administrare**
Dacă apar semne sau simptome de reacţii alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumabum şi iniţiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 $m^2$).

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

**VII. Întreruperea tratamentului**
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

**VIII. Prescriptori**
Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog, pediatru sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

**8. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02) se abrogă.**

**9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM**

**A. <u>CARCINOMUL RENAL AVANSAT</u> (face obiectul unui contract cost-volum)**
**I. Indicații:**

Combinatia nivolumabum plus ipilimumabum este indicata ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

**II. Criterii de includere**

- Pacienți cu ***vârsta*** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de ***carcinom cu celule renale clare***, confirmat histologic, ***stadiul avansat*** (sunt eligibile si celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Pacienți cu ***prognostic intermediar/nefavorabil*** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):
  1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
  2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
  3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
  4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
  5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
  6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doza de întreținere[*)].

**III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumabum**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) – boala evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

[*)] **<u>Observație</u>**:
**Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice**: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic*, *boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatica severa*, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.
***Asocierea nivolumabum cu ipilimumabum*** nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu***: boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă,*

*inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison* (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).
*Prezenta unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.*

## IV. Tratament

**Evaluare pre-terapeutică**:

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

**Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:**
Acest regim asociat, nivolumabum plus ipilimumabum este administrat astfel:

- <u>*În prima etapă*</u> a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (***etapa de inducție*** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):
    - ***nivolumabum 3 mg/kg***, perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***;
    - ***ipilimumabum 1 mg/kg*** perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***
- <u>*În etapa a doua*</u> a regimului terapeutic va fi administrat ***doar nivolumabum*** in monoterapie (***etapa de întreținere***), prima doză de nivolumabum trebuie administrată:
    - la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumabum plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos ***în 30 minute***, la fiecare ***2 săptămâni***;
    - **<u>SAU</u>**
    - la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumabum plus ipilimumabum), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos ***în 60 minute***, la fiecare ***4 săptămâni***
- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție***.
- Testele funcției hepatice şi testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial şi înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumabum plus ipilimumabum.
- Nu se recomandă reducerea dozelor.
- In cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesara de ***metilprednisolon,*** administrat intravenos, este de ***1-4 mg/kgc***, in funcție de tipul efectului secundar si de intensitatea acestuia.
- Se va adaugă ***terapie specifica fiecărui tip de efect secundar***: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer)- pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatitică, etc

- Se va adăuga ***terapie cu rol imunosupresiv*** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

**Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**
În urma administrării ***nivolumabum în asociere cu ipilimumabum*** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

**V. Monitorizarea tratamentului:**

- Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT, in funcție de decizia medicului curant. ***Prima evaluare a răspunsului la nivolumabum plus ipilimumabum se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție***. Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuata la un interval apreciat ca fiind ***optim și posibil de realizat de către medicul curant***.
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă ***consulturi interdisciplinare***, în funcție de tipul toxicității.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece ***o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment***, în timpul sau după oprirea terapiei.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- ***Evoluția bolii*** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie sa conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumabum, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatica (apariția simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament si care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
- Tratamentul cu nivolumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei ***reacții adverse severe mediată imun***, cât şi în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - in funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- ***Decizia medicului sau a pacientului***

**VII. Prescriptori**
Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

**B. <u>CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC)</u> (face obiectul unui contract cost-volum)**

**I. Indicatie**

Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum şi 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație ALK. **<u>Testarea EGFR şi ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu histologie scuamoasă, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.</u>**

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

**II. Criterii de includere:**

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-1
- Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatica

**III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanţele active (Nivolumabum, Ipilimumabum, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație ALK
- Pacienți cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică

**IV. Tratament și mod de administrare**

**a) Doze recomandate:**

Nivolumabum - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni
Ipilimumabum - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni
Chimioterapie pe bază de săruri de platina administrată la fiecare 3 săptămâni (x2 cicluri)

- După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg Nivolumabum administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg Ipilimumabum la fiecare 6 săptămâni
- In cazul aparitiei unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumabum, acesta poate fi oprit, iar nivolumabum continuat in monoterapie (tot 360 mg la 3 saptamani).

**b) Durata tratamentului:**

- Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.
- Tratamentul poate fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și medicul oncolog consideră că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului.

**c) Mod de administrare:**

- **NIVOLUMABUM**
  - se poate utiliza Nivolumabum 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumabum 100 mg si 40 mg, in functie de achizitii si stocurile existente
  - este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)
  - perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm
  - doza totală de Nivolumabum necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%)
  - Nivolumabum trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumabum și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi şi filtre pentru perfuzie diferite
- **IPILIMUMABUM**

- poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml.

**d)** Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumabum în asociere cu alți agenți terapeutici.
- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- Atunci când Nivolumabum este administrat în asociere cu Ipilimumabum, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumabum în monoterapie, in functie de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi
- Tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecţiile oportuniste.

**V. Monitorizarea Tratamentului**

- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament si apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuata evaluarea imagistica vor fi stabilite de catre medicul curant, in functie de particularitatile pacientului respectiv).
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

**VI. Criterii de intrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- reacții adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente
- Tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum trebuie oprit definitiv:
    - in cazul recurenței oricărei reacţii adverse mediată imun severe, cât şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun care pune viaţa în pericol:
        - Diaree sau colită de grad 4
        - Cresteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale
        - Cresteri de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei
        - Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viața în pericol
    - in cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei
- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile administrați agenților terapeutici

**VII. Prescriptori**: medicii cu specialitatea oncologie medicală.

## C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT (face obiectul unui contract cost-volum)

### I. Indicaţii:

1. Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat în tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficienţă de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.

2. Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat în tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat cu deficienţă de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), în tratamentul de primă linie, la adulți.

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe aceaste indicaţii, se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### II. Criterii de includere

**Indicația 1:**

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

**Indicația 2:**

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

### III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Absența MSI-H sau dMMR.

**Contraindicații relative** (combinația nivolumabum plus ipilimumabum poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- Metastaze cerebrale sau letomeningeale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune activă care necesită tratament imunosupresiv sistemic
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică
- Insuficienţa hepatică severă
- Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2, metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H. În absența datelor, nivolumabum în asociere cu ipilimumabum 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:**

**Indicația 1:**

Doza recomandată este de nivolumabum 3 mg/kg în asociere cu ipilimumabum 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze.

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumabum este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumabum trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumabum cu ipilimumabum.

**Indicația 2:**

Doza recomandată este de nivolumabum 240 mg în asociere cu ipilimumabum 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru maxim 4 doze, urmat de nivolumabum administrat în monoterapie pe cale intravenoasă, fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, sau în doză de 480 mg la 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumabum trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumabum cu ipilimumabum. Tratamentul cu nivolumabum este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inaceptabilă sau până la 24 de luni la pacienţii fără progresia bolii.

*Grupe speciale de pacienți*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

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

Ipilimumabum – fiecare ml de medicament conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum şi ipilimumabum la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum şi ipilimumabum 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 nivolumabum şi ipilimumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nivolumabum și Ipilimumabum se administrează cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor

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

Mod de administrare

Nivolumabum 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. Nivolumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumabum este numai pentru administrare intravenoasă, acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumabum poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

**V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie 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 nivolumabum sau de ipilimumabum

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumabum a fost administrat în asociere cu ipilimumabum, comparativ cu utilizarea nivolumabum în monoterapie.

Reacţiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente (>20%) fiind diareea (27%) şi pruritul (21%). Reacţiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%).

Reacţiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacţiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- Nivolumabum în monoterapie sau în asociere cu ipilimumabum trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului
  Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici

**VIII. Prescriptori**

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

**D. <u>MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN</u> (face obiectul unui contract cost –volum)**

**I. Indicaţii**

Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

*Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 113 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

**II. Criterii de includere**

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de mezoteliom malign pleural
- Boala avansată nerezecabilă
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

- Mezotelioame primitive peritoneale, pericardice şi testiculare (tunica vaginalis)
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

**Contraindicații relative** (combinația nivolumabum plus ipilimumabum poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumabum)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică
- Insuficienţa hepatică severă
- Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în tratament, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului malign pleural nerezecabil. În absența datelor, nivolumabum în asociere cu ipilimumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***

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

**Doze:**
Doza recomandată este de 360 mg nivolumabum administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumabum administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni.
*Tratamentul se continuă până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii*.
Atunci când nivolumabum este administrat în asociere cu ipilimumabum, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumabum în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

*Grupe speciale de pacienți*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu
Nivolumabum – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.
Ipilimumabum – fiecare ml de medicament conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

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

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum și ipilimumabum 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 nivolumabum și ipilimumabum 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. nivolumabum și ipilimumabum 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
Nivolumabum 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. Nivolumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
Ipilimumabum este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumabum poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate

injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

**V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie 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 nivolumabum sau de ipilimumabum.

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumabum a fost administrat în asociere cu ipilimumabum, comparativ cu utilizarea nivolumabum în monoterapie.

Incidența reacţiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții trataţi cu nivolumabum plus ipilimumabum; reacţiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacţii adverse de orice grad care au condus la întreruperea tratamentului au fost colita şi diareea. La pacienții trataţi cu nivolumabum plus ipilimumabum, cele mai frecvente reacţii adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotiroidismul/tiroidita (12%) și diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau 4 au fost hepatita (5%), diaree/colită (4%) şi erupțiile cutanate (3%).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VIII. Prescriptori**

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

**E. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)**

**I. Indicaţii**

Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

- Pacienţi diagnosticaţi cu adenocarcinom esofagian
- Expresie PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

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

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumabum)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
- Pacienţi cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
- Boala interstiţială pulmonară simptomatică
- Insuficienţa hepatică severă
- Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2, metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumabum în asociere cu ipilimumabum 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 nivolumabum este de fie 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni fie de 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumabum 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni.

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

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere cu ipilimumabum, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumabum în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu
Nivolumabum – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.
Ipilimumabum – fiecare ml de medicament conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

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

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum şi ipilimumabum 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 nivolumabum şi ipilumabum 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. nivolumabum şi ipilimumab trebuie administrate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare
Nivolumabum 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. Nivolumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
Ipilimumabum este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumabum poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

**V. Monitorizarea tratamentului**
- Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienţii trebuie 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 nivolumabum sau de ipilimumabum

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumabum a fost administrat în asociere cu ipilimumabum, comparativ cu utilizarea nivolumabum în monoterapie.

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumabum în asociere cu ipilimumabum, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greaţa (31%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra (25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipaţia (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) şi amețelile (11%).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum 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. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM**

**I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

**Dabrafenibum este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutaţia BRAF V600.**

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere**
- Melanom malign avansat local şi sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenţa)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţa (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcţie hepatică adecvată

**III. Criterii de excludere**
- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienţi în curs de radioterapie sau la mai puţin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Dabrafenibum
- Anomalii funcţionale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienţii Dabrafenibum
- Insuficienţă renală

**IV. Tratament**

<u>*Evaluare pre-terapeutică*</u>:
- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C şi IV (CT de regiune toracică nativ+substanţă de contrast şi CT abdomen nativ+substanţă de contrast)

<u>*Doze*</u>

Doza recomandată de Dabrafenibum este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenibum trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

În cazul omiterii unei doze de Dabrafenibum, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:
- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi

– A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
– A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

**Tabelul 1. Schema modificării dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (RA) (excluzând febra):**

| **Grad (CTC-EA)*** | **Modificări recomandate ale dozei de Dabrafenibum**<br>Administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum |
|---|---|
| Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil) | Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice. |
| Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3 | Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia. |
| Grad 4 | Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia. |
| * *Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0* | |

Atunci când reacţiile adverse sunt controlate în mod eficient, poate fi luată în considerare o creştere a dozei cu acelaşi nivel utilizat şi pentru reducerea acesteia. Doza de Dabrafenibum nu trebuie să depăşească 150 mg de două ori pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

– hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
– ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni)
– examen clinic şi imagistic – CT torace şi abdomen nativ şi cu substanţa de contrast
– monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate şi/sau non-cutanate
– evaluare dermatologică a tuturor pacienţilor înaintea iniţierii tratamentului cu Dabrafenibum, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.
– consult oftalmologie şi monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie şi dureri la nivelul ochilor
– în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu Dabrafenibum, pacienţii trebuie, ulterior, monitorizaţi (amilaza şi lipaza serică)
– monitorizarea suplimentară a INR la pacienţii care primesc tratament cu Dabrafenibum şi warfarină
– monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu Dabrafenibum inclusiv la întreruperea tratamentului cu Dabrafenibum.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

– Decesul pacientului
– Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)
– Toxicităţi inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmice, creatinină >1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)
– Temperatura este ≥ 38,5° C (la latitudinea medicului curant)
– Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**

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

**11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM**

**A. MELANOMUL MALIGN**

**I. Indicaţii (includere necondiționată):**

1. **Dabrafenibum, administrat în asociere cu Trametinibum, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.**
2. **Dabrafenibum în asociere cu Trametinibum este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie 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**

Indicația 1:

- Pacienți cu melanom cutanat confirmat histologic, cu mutație BRAF V600, stadiul inoperabil sau metastatic;
- Tratament de primă linie pentru pacienții care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică sau local avansată, inoperabilă;
- Sunt eligibili pacienții care au progresat în timpul sau după imunoterapie anterioară de primă linie pentru melanom local avansat nerezecabil sau metastatic;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – imunoterapie și care au recăzut în timpul imunoterapei adjuvante sau după încheierea acesteia;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – inhibitori BRAF și MEK și care au recăzut la peste 6 luni de la încheierea terapiei adjuvante;
- ECOG 0-2.

Indicația 2:

- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală);
- Prezenta mutaţiei BRAF V600

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptarea
- Interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)

**IV. Posologie**

Doza recomandată de **Dabrafenibum**, administrat în asociere cu Trametinibum, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).
Doza recomandată de **Trametinibum**, administrat în asociere cu Dabrafenibum, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu Dabrafenibum + Trametinibum trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.
Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.
*Doze omise*
În cazul omiterii unei doze de **Dabrafenibum**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.
Dacă este omisă o doză de **Trametinibum**, când Dabrafenibum este administrat în asociere cu Trametinibum, se administrează doza de Trametinibum numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

**Mod de administrare**
Capsulele de Dabrafenibum trebuie înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a Dabrafenibum. Dabrafenibum trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea Dabrafenibum, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.
Se recomandă ca dozele de Dabrafenibum să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când Dabrafenibum şi Trametinibum sunt administrate concomitent, doza zilnică de Trametinibum trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de Dabrafenibum.

**Grupe speciale de pacienţi:**

*Copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea Dabrafenibum la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale Dabrafenibum care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

*Pacienţi vârstnici*
Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

*Insuficienţă renală*
Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.
Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei.
Dabrafenibum trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum.

*Insuficienţă hepatică*
Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.
Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a Dabrafenibum şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută.
Dabrafenibum trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum.

*Pacienţi cu metastaze cerebrale*
Condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu Dabrafenibum şi Trametinibum la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma

tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

*Sarcina*
Dabrafenibum nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu Dabrafenibum, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:
Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

**Modificarea dozei:**

**Tabelul 1. Schema modificării dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (RA) (excluzând febra):**

| **Grad (CTC-EA)*** | **Modificări recomandate ale dozei de Dabrafenibum**<br>Administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum |
|---|---|
| Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil) | Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice. |
| Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3 | Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 şi reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia. |
| Grad 4 | Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia. |
| * *Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0* | |

**Tabelul 2. Reduceri recomandate ale dozei:**

| **Nivel de doză** | **Doză de Dabrafenibum**<br>**În monoterapie sau în asociere cu Trametinibum** | **Doza de Trametinibum**<br>**Numai în asociere cu Dabrafenibum** |
|---|---|---|
| Doza inițială | 150 mg de două ori pe zi | 2 mg o dată pe zi |
| Prima reducere a dozei | 100 mg de două ori pe zi | 1.5 mg o dată pe zi |
| A doua reducere a dozei | 75 mg de două ori pe zi | 1 mg o dată pe zi |
| A treia reducere a dozei | 50 mg de două ori pe zi | 1 mg o dată pe zi |
| Nu se recomandă ajustarea dozei de Dabrafenibum sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum. Nu se recomandă ajustarea dozei de Trametinibum sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în asociere cu Dabrafenibum. | | |

**V. Monitorizarea tratamentului.**

**Evaluare pre-terapeutică:**
- Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
- Examen ginecologic şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz

**Evaluare periodică:**
- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 – 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic
- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor:**

**Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC)** – soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu Dabrafenibum cu/fără Trametinibum, fără ajustarea dozei.

**Melanom primar, nou apărut** – aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

**O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată** – pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului şi al gâtului; în timpul tratamentului cu Dabrafenibum în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu Dabrafenibum asociat cu Trametinibum pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutaţie BRAF, impune întreruperea Dabrafenibum. Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

**Hemoragie** – evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de Dabrafenibum cu Trametinibum.

**Afectare vizuală** – uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu Dabrafenibum în monoterapie şi în asociere cu Trametinibum. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea Dabrafenibum până la rezolvarea inflamaţiei oftalmice, apoi se reia administrarea Dabrafenibum la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum după stabilirea diagnosticului de uveită.

**Pirexie** – a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu Dabrafenibum administrat în monoterapie şi în asociere cu Trametinibum. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

**Scădere FEVS/Insuficienţă ventriculară stângă** – s-a raportat că Dabrafenibum în asociere cu Trametinibum scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de Trametinibum exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum când acesta este administrat în asociere cu Trametinibum.

**Insuficienţă renală** – dacă creatinina este crescută, tratamentul cu Dabrafenibum trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenibum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context.

**Evenimente hepatice** – se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu Trametinibum să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu Trametinibum.

**Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită** – dacă este administrat în asociere cu Trametinibum atunci tratamentul cu Dabrafenibum poate fi continuat la aceeaşi doză.

**Erupţii cutanate tranzitorii** – nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum sau Trametinibum.

**Rabdomioliză** – nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum.

**Pancreatită** – pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecţii trataţi cu Dabrafenibum în monoterapie şi în asociere cu Trametinibum. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu Dabrafenibum în urma unui episod de pancreatită.

**Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP)** – dacă pacienţii prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a braţelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea Trametinibum şi Dabrafenibum în cazul apariţiei emboliei pulmonare care poate fi letală.

**Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului**

- **Decesul pacientului**
- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu Dabrafenibum asociat sau nu cu Trametinibum.
- **Decizia** medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

## B. CANCER PULMONAR FĂRĂ CELULE MICI (NSCLC)

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

**Trametinibum în asociere cu Dabrafenibum este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600.**

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

**II. Criterii de includere:**
- Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație BRAF V600.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutației BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Doza recomandată de Trametinibum, administrat în în asociere cu Dabrafenibum, este de 2 mg o dată pe zi.

Doza recomandată de Dabrafenibum, administrat în în asociere cu Trametinibum, este de 150 mg de două ori pe zi.

Trametinibum trebuie administrat oral cu un pahar plin cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate și nu trebuie amestecate cu alimente, ci administrate cel puțin cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă. Se recomandă administrarea dozei de Trametinibum la aceeași oră în fiecare zi.

Doza zilnică de Trametinibum trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de Dabrafenibum. În cazul în care se omite o doză, aceasta trebuie administrată numai dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mare de 12 ore.

Dacă este omisă o doză de Dabrafenibum, doza de Dabrafenibum trebuie administrată numai dacă mai sunt peste 6 ore până la următoarea doză.

Dacă pacientul vomită după administrarea de Trametinibum sau Dabrafenibum, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

**V. Modificările dozei:**
Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o reducere a dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi Tabelele 1 și 2).

**Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului când Trametinibum este administrat în asociere cu Dabrafenibum, atunci ambele doze trebuie reduse simultan sau întrerupte temporar sau definitiv.**
Nu sunt recomandate modificări ale dozei din cauza reacțiilor adverse asociate carcinomului cutanat scuamos (cuSCC) sau melanomului primar nou (a se vedea RCP al Dabrafenibum pentru detalii suplimentare).

**Tabelul 1. Reduceri recomandate ale nivelului de dozare:**

| Nivel de doză | Doză de Trametinibum<br>În monoterapie sau în asociere cu Dabrafenibum | Doza de Dabrafenibum*<br>Numai în asociere cu Trametinibum |
|---|---|---|
| Doza inițială | 2 mg o dată pe zi | 150 mg de două ori pe zi |
| Prima reducere a dozei | 1.5 mg o dată pe zi | 100 mg de două ori pe zi |
| A doua reducere a dozei | 1 mg o dată pe zi | 75 mg de două ori pe zi |
| A treia reducere a dozei (numai în asociere) | 1 mg o dată pe zi | 50 mg de două ori pe zi |
| Nu se recomandă ajustarea dozei de Trametinibum sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu Dabrafenibum. Nu se recomandă ajustarea dozei de Dabrafenibum sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în asociere cu Trametinibum. | | |
| * Vă rugăm să consultați RCP al Dabrafenibum, Doze și mod de administrare, pentru instrucțiuni privind dozarea privind tratamentul cu Dabrafenibum în monoterapie. | | |

**Tabelul 2. Schemă de modificare a dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (RA) (excluzând febra):**

| **Grad (CTC-EA)*** | **Modificări recomandate ale dozei de Trametinibum**<br>Administrat în monoterapie sau în asociere cu Dabrafenibum |
|---|---|
| Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil) | Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice. |
| Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3 | Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia. |
| Grad 4 | Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia. |
| * *Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0* | |

Când reacțiile adverse la un pacient sunt controlate eficient, se poate lua în considerație din nou creșterea dozei, urmând aceleași etape de dozare aplicate la reducerea acesteia. Doza de Trametinibum nu trebuie să depășească 2 mg o dată pe zi.

***Atenționări și precauții speciale***

*Febră*
Dacă temperatura unui pacient este ≥38°C, tratamentul cu Dabrafenibum si Trametinibum trebuie întrerupt În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la apariția primului simptom al febrei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum sunt ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica semnele și simptomele infecției și, dacă este necesar, tratați conform ghidurilor in vigoare.
Administrarea Trametinibum și Dabrafenibum, trebuie reluată dacă pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 24 de ore, fie (1) cu aceeași doză, fie (2) cu o treaptă terapeutică inferioară a dozei, dacă febra este recidivantă și/sau a fost însoțită de alte simptome severe, inclusiv deshidratare, hipotensiune arterială sau insuficiență renală.

*Uveită*
Nu sunt necesare modificări ale dozei în cazul uveitei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamația oculară.
Dacă uveita nu răspunde la terapia oftalmică locală, administrarea Dabrafenibum trebuie întreruptă până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi administrarea Dabrafenibum trebuie reluată după ce este redusă cu o treaptă de dozare.
Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

*Neplazii non-cutanate cu mutație RAS*
Trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile înainte de continuarea tratamentului cu Dabrafenibum la pacienții cu neoplazie non-cutanată, cu mutație RAS. Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

*Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă*
Trametinibum trebuie întrerupt la pacienții cu o scădere asimptomatică, absolută de >10% a FEVS comparativ cu nivelul de bază.
Nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum când Trametinibum este administrat în asociere cu Dabrafenibum.
Dacă FEVS se redresează, se poate relua tratamentul cu Trametinibum, dar sub o monitorizare precaută și reducerea dozei cu un nivel.

Trametinibum trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă de gradul 3 sau 4 sau scădere semnificativă din punct de vedere clinic FEVS, care nu se redresează în 4 săptămâni.

*Ocluzia venei retiniene (OVR) și dezlipirea epiteliului pigmentar retinian (DEPR)*
Dacă pacienții raportează tulburări vizuale noi, precum reducerea vederii centrale, vedere încețoșată sau pierderea acuității vizuale în orice moment în tipul terapiei cu Trametinibum, se recomandă o evaluare oftalmologică imediată.
La pacienții diagnosticați cu OVR, tratamentul cu Trametinibum, administrat în asociere cu Dabrafenibum, trebuie oprit definitiv.
Dacă pacientul este diagnosticat cu DEPR, urmați schema de modificare a dozei de Trametinibum din Tabelul 3. Nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum când este administrat în asociere cu Trametinibum în cazuri confirmate de DEPR.

**Tabelul 3. Modificări recomandate ale dozei de Trametinibum pentru DEPR:**

| | |
|---|---|
| DEPR grad 1 | Continuați tratamentul cu o evaluare lunară a retinei până la corectare. În cazul în care DEPR se agravează, urmați instrucțiunile de mai jos și întrerupeți administrarea de Trametinibum până la 3 săptămâni |
| DEPR grad 2-3 | Întrerupeți administrarea de Trametinibum până la 3 săptămâni |
| DEPR grad 2-3 care se ameliorează la gradul 0-1 în 3 săptămâni | Reluați administrarea de Trametinibum la o doză inferioară (redusă cu 0,5 mg) sau opriți administrarea de Trametinibum la pacienții cu 1mg de Trametinibum pe zi |
| DEPR grad 2-3 care nu se ameliorează la cel puțin gradul 1 în 3 săptămâni | Oprire definitivă a tratamentului cu Trametinibum |

*Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită*
Nu trebuie să li se administreze Trametinibum pacienților suspectați de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și semne pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice.
Trebuie oprită definitiv administrarea de Trametinibum la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită legată de tratament.

***Grupe speciale de pacienți:***

*Vârstnici*
Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta >65 ani. Pot fi necesare ajustări mai frecvente ale dozelor la pacienții cu vârsta >65 ani.

*Insuficiență renală*
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
Nu există date cu privire la acțiunea Trametinibum la pacienții cu insuficiență renală severă; de aceea, nu se poate determina o necesitate potențială de ajustare a dozei.
Trametinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

*Insuficiență hepatică*
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele disponibile dintr-un studiu clinic de farmacologie indică un impact limitat al insuficienței hepatice severe asupra expunerii la Trametinibum.
Trametinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă când este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

*Pacienți non-caucazieni*
Siguranța și eficacitatea Trametinibum la pacienții non-caucazieni nu au fost determinate. Nu sunt date disponibile.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.
Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați."

**C. GLIOM CU MUTAȚIE BRAF V600E ( face obiectul unui contract cost volum)**

**I. Indicații**
- Trametinibum, administrat în asociere cu Dabrafenibum, este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste, cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.
- Trametinibum, administrat în asociere cu Dabrafenibum, este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste, cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, care au primit anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie.

**Prezența mutației BRAF V600E trebuie confirmată înainte de inițierea tratamentului printr-un test validat.**

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 144 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere**
- Pacienții copii cu vârsta de 1 an și adolescenți
- Diagnostic de:
  - gliom de grad mic **sau**
  - gliom de grad mare
- Diagnostic confirmat histologic
- **Prezența mutației BRAF V600E**, confirmată prin test validat
- Necesitatea tratamentului sistemic pentru LGG
- Existenta unui tratament oncologic anterior pentru HGG

**III. Criterii de excludere**
- Hipersensibilitate la Dabrafenibum sau Trametinibum sau la oricare dintre excipienți
- Vârsta < 1 an și > 18 ani
- Status BRAF V600E negativ sau necunoscut (mutația neconfirmată prin test validat)
- Intenția de administrare în monoterapie (Trametinibum sau Dabrafenibum) pentru această indicație
- Afecțiune cardiacă semnificativă/instabilă (de exemplu: insuficiență cardiacă NYHA III–IV, insuficiență ventriculară stângă semnificativă, sindrom coronarian acut în ultimele 6 luni), aritmii necontrolate, HTA necontrolată

- FEVS semnificativ scăzută la inițiere (conform evaluării cardiologice)
- Boală pulmonară interstițială (BPI) / pneumonită activă sau suspiciune clinică de pneumonită, simptome și dovezi de afectare pulmonară
- Antecedente de ocluzie a venei retiniene (OVR) sau risc ocular major (de exemplu: glaucom necontrolat, hipertensiune oculară) fără evaluare oftalmologică pre-terapeutică
- Antecedente de sindrom de hipervâscozitate sau sindrom de hipercoagulabilitate
- Insuficiență renală severă instabilă/decompensată (necesită evaluare individuală înainte de inițiere)
- Diabet zaharat necontrolat (necesită stabilizare înainte de inițiere)
- Sarcină (se evită; doar dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt)
- Alăptare (nu se recomandă; se întrerupe alăptarea pe durata tratamentului)

**IV. Doze și mod de administrare**
**Doze recomandate**

**A. Trametinibum (Spexotras – pulbere pentru soluție orală)**
Doza recomandată de **Trametinibum**, administrată **o dată pe zi**, este stabilită în funcție de **greutatea corporală**, conform tabelului de mai jos.

- **Spexotras nu se substituie** cu alte forme de prezentare ale Trametinibum (de exemplu, **Mekinist** comprimate), în afara indicației/formei pediatrice.
- Trametinibum se asociază cu Dabrafenibum comprimate dispersabile

**Tabel 1 – Regimul de dozare Trametinibum în funcție de greutatea corporală**

| Greutate corporală* | Volum soluție orală (ml) | Doză zilnică Trametinibum (mg) |
|---|---|---|
| 8 kg | 6 ml | 0,30 mg |
| 9–10 kg | 7 ml | 0,35 mg |
| 11 kg | 8 ml | 0,40 mg |
| 12–13 kg | 9 ml | 0,45 mg |
| 14–17 kg | 11 ml | 0,55 mg |
| 18–21 kg | 14 ml | 0,70 mg |
| 22–25 kg | 17 ml | 0,85 mg |
| 26–29 kg | 18 ml | 0,90 mg |
| 30–33 kg | 20 ml | 1,0 mg |
| 34–37 kg | 23 ml | 1,15 mg |
| 38–41 kg | 25 ml | 1,25 mg |
| 42–45 kg | 28 ml | 1,40 mg |
| 46–50 kg | 32 ml | 1,60 mg |
| ≥ 51 kg | 40 ml | 2,0 mg |

** Greutatea corporală se rotunjește la urmatorul kilogram întreg. Nu a fost stabilită doza recomandată pentru pacienții cu greutate < 8 kg.*

**B. Dabrafenibum (Finlee – comprimate dispersabile)**

- **Dabrafenibum** se administrează **în asociere cu Trametinibum pulbere pentru soluție orală**.
- Doza recomandată de Dabrafenibum, administrată **de două ori pe zi**, la interval de aproximativ **12 ore, este stabilită în funcție de greutatea corporală conform tabelului de mai jos**.
- **Finlee nu se va înlocui cu alte forme de prezentare ale Dabrafenibum** (de exemplu, **Tafinlar** capsule), deoarece **nu s-a demonstrat bioechivalența** acestora.

| Greutate corporală* | Doza de Finlee (Dabrafenibum) – comprimate dispersabile 10 mg |
|---|---|
| 8–9 kg | 20 mg de două ori pe zi (2 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 10–13 kg | 30 mg de două ori pe zi (3 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 14–17 kg | 40 mg de două ori pe zi (4 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 18–21 kg | 50 mg de două ori pe zi (5 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 22–25 kg | 60 mg de două ori pe zi (6 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 26–29 kg | 70 mg de două ori pe zi (7 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 30–33 kg | 80 mg de două ori pe zi (8 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 34–37 kg | 90 mg de două ori pe zi (9 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 38–41 kg | 100 mg de două ori pe zi (10 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 42–45 kg | 110 mg de două ori pe zi (11 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| 46–50 kg | 130 mg de două ori pe zi (13 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |
| ≥ 51 kg | 150 mg de două ori pe zi (15 comprimate de 10 mg de două ori pe zi) |

**Greutatea corporală se rotunjește la urmatorul kilogram întreg. Nu a fost stabilită doza recomandată pentru pacienții cu greutate < 8 kg.*

**Durata tratamentului**

Tratamentul se continuă:

- până la **progresia bolii**, sau
- până la apariția unei **toxități inacceptabile**

**Mod de administrare**

**Repaus alimentar:** se administrează fără alimente (cu minimum o oră înainte de masă sau la două ore după masă).

**Nu se substituie** Dabrafenibum/Trametinibum (Finlee/Spexotras) cu formele orale pentru adulți de Dabrafenibum/Trametinibum (**Tafinlar**/**Mekinist**).

**Trametinibum:** 1 dată pe zi, la aceeași oră; se administrează concomitent cu doza de dimineață sau de seară de Dabrafenibum.

**Dabrafenibum:** de 2 ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.

**Doze omise:**

- **Dabrafenibum:** se administrează doza omisă numai dacă sunt **> 6 ore** până la doza următoare programată.
- **Trametinibum:** se administrează doza omisă numai dacă sunt > 12 ore până la doza următoare programată.

**Vărsături după administrare:** nu se administrează o doză suplimentară; se administrează doza următoare programată.

**Reconstituire Trametinibum (Spexotras):** soluția orală este reconstituită **înainte de eliberare** de personal medical **instruit.**

**Administrare prin tub nazogastric/gastric:** Dabrafenibum și Trametinibum (Finlee și Spexotras) pot fi administrate conform instrucțiunilor din RCP.

**Modificarea Dozelor**

**A. Reguli generale pentru modificari ale dozelor in functie de intensitatea evenimentelor adverse Grad (CTCAE)*:**

- **Grad 1 sau grad 2 (tolerabil)** - Continuati și monitorizati tratamentul conform indicatiilor clinice.
- **Grad 2 (intolerabil) sau grad 3** - Intrerupeti tratamentul pana la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceti cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- **Grad 4** - Opriti definitiv sau intrerupeti terapia pana gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceti doza cu un nivel la reluarea acestuia.

***Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA)*

**B. Modificarea dozei de Trametinibum**

**Niveluri de reducere a dozei recomandate de Trametinibum**

| Greutate corporală | Doza inițială (ml/mg) | Prima reducere (ml) | A doua reducere (ml) |
|---|---|---|---|
| 8 kg | 6 ml (0,30 mg) | 5 ml | 3 ml |
| 9–10 kg | 7 ml (0,35 mg) | 5 ml | 4 ml |
| 11 kg | 8 ml (0,40 mg) | 6 ml | 4 ml |
| 12–13 kg | 9 ml (0,45 mg) | 7 ml | 5 ml |
| 14–17 kg | 11 ml (0,55 mg) | 8 ml | 6 ml |
| 18–21 kg | 14 ml (0,70 mg) | 11 ml | 7 ml |
| 22–25 kg | 17 ml (0,85 mg) | 13 ml | 9 ml |
| 26–29 kg | 18 ml (0,90 mg) | 14 ml | 9 ml |
| 30–33 kg | 20 ml (1,0 mg) | 15 ml | 10 ml |
| 34–37 kg | 23 ml (1,15 mg) | 17 ml | 12 ml |
| 38–41 kg | 25 ml (1,25 mg) | 19 ml | 13 ml |
| 42–45 kg | 28 ml (1,40 mg) | 21 ml | 14 ml |
| 46–50 kg | 32 ml (1,60 mg) | 24 ml | 16 ml |
| ≥ 51 kg | 40 ml (2,0 mg) | 30 ml | 20 ml |

Nu se recomandă reducerea dozei sub **50% din doza inițială**.

**C. Modificarea dozei de Dabrafenibum**

**Niveluri de reducere a dozei recomandate de Dabrafenibum**

| Greutate corporală | Doza inițială (nr. comprimate/mg) | Prima scădere | A doua scădere | A treia scădere |
|---|---|---|---|---|
| 8 - 9 kg | 2 cp (20 mg) | 1 | nu se aplică | nu se aplică |
| 10 - 13 kg | 3 cp (30 mg) | 2 | 1 | nu se aplică |
| 14 - 17 kg | 4 cp (40 mg) | 3 | 2 | 1 |
| 18 - 21 kg | 5 cp (50 mg) | 3 | 2 | 1 |
| 22 - 25 kg | 6 cp (60 mg) | 4 | 3 | 2 |
| 26 - 29 kg | 7 cp (70 mg) | 5 | 4 | 2 |
| 30 - 33 kg | 8 cp (80 mg) | 5 | 4 | 3 |
| 34 - 37 kg | 9 cp (90 mg) | 6 | 5 | 3 |
| 38 - 41 kg | 10 cp (100 mg) | 7 | 5 | 3 |
| 42 - 45 kg | 11 cp (110 mg) | 7 | 6 | 4 |
| 46 - 50 kg | 13 cp (130 mg) | 9 | 7 | 4 |
| ≥51 kg | 15 cp (150 mg) | 10 | 8 | 5 |

Se oprește definitiv administrarea dacă nu se poate tolera administrarea zilnică a 10 mg de două ori pe zi sau după un maximum de 3 scăderi ale dozei.

Reducerea dozei de Dabrafenibum se face de regulă **simultan cu Trametinibum**, cu excepțiile de mai jos:

- Scădere FEVS → ajustare **Trametinibum**
- OVR (Ocluzie venă retiniană) → oprire definitivă **Trametinibum**
- DEPR (Desprinderea epiteliului pigmentar retinian) → ajustare **Trametinibum**
- BPI/pneumonită → oprire **Trametinibum**
- Uveită → ajustare **Dabrafenibum**

**V. Atenționări și precauții speciale**

- Administrarea se face **doar la pacienți cu mutație BRAF V600E confirmată**; nu se administrează la pacienți cu BRAF de tip sălbatic.
- Reacții adverse importante pot include (lista nu este exhaustivă): **pirexie**, **hemoragie**, **scădere a FEVS**, **tromboembolism venos**, **boală pulmonară interstițială/pneumonită**, **afectare oculară** (DEPR/OVR/uveită), **reacții cutanate severe**, **pancreatită**, **insuficiență renală/hepatică**.
- În cazul apariției toxicităților clinice semnificative, se aplică **întreruperea temporară/ definitivă** și/sau **reducerea dozei** conform RCP.
- Se recomandă consultarea RCP pentru fiecare medicament (Dabrafenibum/Trametinibum - Finlee/Spexotras) pentru informații complete privind interacțiunile medicamentoase.
- **Dabrafenibum** poate reduce eficacitatea **contraceptivelor hormonale**; se recomandă metode contraceptive alternative/adiționale.

**Grupe Speciale De Pacienți (sumar)**

- **Copii și adolescenți:** indicația și dozele sunt stabilite pentru pacienți cu vârsta **≥ 1 an**; nu există date suficiente pentru vârsta **< 1 an**.
- **Pacienți care împlinesc 18 ani:** există date limitate la pacienții cu vârsta **> 18 ani** cu gliom: continuarea tratamentului după vârsta adultă trebuie individualizată, pe baza **beneficiilor și riscurilor**, conform evaluării medicului.
- **Insuficiență renală/hepatică:** la formele severe datele sunt limitate și tratamentul se administrează cu precauție, conform RCP.
- **Fertilitate/contracepție:** se recomandă **contracepție eficace** pe durata tratamentului și o perioadă după întrerupere; Dabrafenibum poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale (metodă alternativă/adițională).
- **Sarcină:** se evită; inițiere doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.
- **Alăptare:** nu se recomandă; se întrerupe alăptarea pe durata tratamentului.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

- **Evaluare pre-terapeutică (înainte de inițiere)**
- **Cardiac**: EKG și **evaluare FEVS** (ecocardiografie sau MUGA - A multigated acquisition) înainte de inițiere.
- **Ocular**: evaluare oftalmologică de bază (acuitate vizuală și fund de ochi) și instruirea familiei privind simptomele de alarmă (scădere bruscă a vederii, vedere încețoșată, fotopsii).
- **Laborator**: hemoleucogramă; profil hepatic (AST/ALT, bilirubină); funcție renală (creatinină/uree); electroliți; glicemie (mai ales la diabet/riscul de hiperglicemie); creatin-kinază dacă există simptomatologie musculară.
- **Risc infecțios/pulmonar**: evaluare clinică pentru simptome respiratorii; documentarea statusului respirator la cei cu antecedente.

- **Imagistic**: RMN cerebral (sau conform standardului centrului) ca evaluare de bază a bolii înainte de inițiere.
- **Sarcină/contracepție**: test de sarcină la pacientele aflate la vârsta fertilă și consiliere contraceptivă (având în vedere reducerea eficacității contraceptivelor hormonale de către Dabrafenibum).

**Monitorizare periodică (pe durata tratamentului)**
- **Cardiac (FEVS)**: reevaluare la aproximativ **1 lună** după inițiere și ulterior **la ~3 luni** (sau mai des dacă apar simptome de insuficiență cardiacă / scădere FEVS).
- **Tensiune arterială**: periodic (Trametinibum se poate asocia cu HTA); intensificarea monitorizării dacă TA crește sau există antecedente.
- **Ocular**: **imediat** la apariția simptomelor vizuale (acuitate scăzută, vedere încețoșată, durere oculară). Nu se amână evaluarea.
- **Pulmonar**: evaluare promptă la tuse, dispnee, hipoxie; se ia în considerare imagistică toracică pentru suspiciune de pneumonită/BPI.
- **Dermatologic**: examinare periodică a tegumentelor (screening leziuni noi/modificate) și consiliere fotoprotecție.
- **Imagistic tumoral**: RMN cerebral conform practicii centrului (frecvent la 2–3 luni de la inițiere, apoi individualizat) pentru evaluarea răspunsului/progresiei.
- **Managementul febrei**: instruirea familiei pentru raportare imediată; documentarea episoadelor și evaluare pentru cauze infecțioase; ajustări/întreruperi conform RCP și practicii centrului.

**VII. Criterii de întrerupere temporară**
- **Întrerupere temporară Dabrafenibum + Trametinibum** – reluare după remiterea toxicității (conform RCP)
- **Reacții cutanate severe**
- **Rabdomioliză** / creștere semnificativă a CK cu simptomatologie
- **Insuficiență renală** acută / deteriorare clinic semnificativă a funcției renale
- **Limfohistiocitoză hemofagocitară** (suspectată/confirmată)
- **Pirexie** persistentă sau recurentă, care necesită întrerupere și evaluare
- Orice **toxicitate grad 2 intolerabil** sau **grad ≥ 3** (CTCAE), conform tabelului de reguli generale

**VIII. Criterii de întrerupere definitivă**
**Oprire definitivă Dabrafenibum + Trametinibum**
- **Progresia obiectivă a bolii** (conform evaluării clinico-imagistice)
- **Toxicitate inacceptabilă** persistentă sau recurentă, în ciuda întreruperilor și reducerilor de doză
- Eveniment advers **amenințător de viață** atribuit tratamentului, atunci când reluarea nu este considerată sigură

**Oprire definitivă Trametinibum**
- **Ocluzie a venei retiniene (OVR)**
- **Boală pulmonară interstițială (BPI) / pneumonită** confirmată

**VIII. Prescriptori**
Inițiere: **medic în specialitatea oncologie și hematologie pediatrică**
Continuare: medic în specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.”

**12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174, cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174, cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM**

**A. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)**

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

**Cabozantinibum este indicat în tratamentul carcinom cu celule renale în stadiu avansat:**

1. **Ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (conform IMDC).**
2. **La pacienți adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).**

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

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

**1. Criterii de includere in tratament**

*Pentru indicația nr 1:*

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
- pacienții cu carcinom cu celule renale netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil conform IMDC
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

*Pentru indicația nr 2:*

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
  - Pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au țintit VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) sau liganzii acestuia
  - Pacienți cu metastaze cerebrale tratate
  - Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
  - Efecte adverse intolerabile la terapia anterioara (tratament anterior întrerupt definitiv datorita toxicității)
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

**2. Criterii de excludere**

*Pentru indicația nr 1:*

- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienții cu carcinom cu celule renale cu risc favorabil conform criteriilor IMDC
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

*Pentru indicația nr 2:*
- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**III. Doza si mod de administrare**

Pentru carcinomul cu celule renale doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

Cabozantinibum este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum.

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinibum. Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinibum in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

**IV. Monitorizarea tratamentului**:

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:
- Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:
- ***Eșecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

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

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

**Grupe speciale de pacienți**

Pacienți vârstnici
Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Pacienți cu insuficiență renală
Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență cardiacă
Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție
Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu Cabozantinibum. De asemenea, partenerele pacienților de sex masculin tratați cu Cabozantinibum trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina
Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat Cabozantinibum. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu Cabozantinibum.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă Cabozantinibumul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potențiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu Cabozantinibum și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate
Nu există date privind fertilitatea la om.

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

## B. CARCINOMUL HEPATOCELULAR (CHC)

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

**Cabozantinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.**

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

## II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

### 1. Criterii de includere in tratament

- Vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil
- Tratament anterior cu Sorafenib
- Progresie după cel puțin un tratament sistemic anterior pentru CHC
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- Scor Child-Pugh A
- Status de performanță ECOG – 0, 1

### 2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinibum

## III. Tratament şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

*Ajustări ale dozelor*

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinibum. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinibum in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

*Insuficienta hepatica*

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

*Insuficiență renală*

Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

*Vârstnici*

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

**IV. Monitorizarea tratamentului**

ÎNAINTE DE INIȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, INR, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

**V. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

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

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

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare** - a se vedea cap VI de la lit. A

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

## C. CARCINOM TIROIDIAN DIFERENȚIAT (CTD)

**I. Indicația terapeutică (includere neconditionată)**

**Cabozantinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul sau după terapiile sistemice administrate anterior.**

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

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

**1. Criterii de includere in tratament**

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic sau citologic de cancer tiroidian diferențiat (DTC)
- Pacient refractar la tratamentul anterior cu Iod-131 sau considerat neeligibil pentru tratament cu Iod-131 pentru cancerul tiroidian diferențiat (DTC)
- Trataament cu un inhibitor tirozin kinazic anti receptor al factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR) și cu boală în progresie în cursul sau după acest tratament
- Status de performanță ECOG – 0 sau 1

**2. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinibum

**I. Tratament şi mod de administrare**

Doze
Doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi.
Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.
*Ajustări ale dozelor*
Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinibum. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză
Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinibum in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

*Insuficienta hepatica*
Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

*Insuficiență renală*
Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

*Vârstnici*
Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

**II. Monitorizarea tratamentului**
**Înainte de inițierea tratamentului:**
- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

**III. Criterii pentru intreruperea tratamentului**
Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la:
- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică sau clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

**IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare –** a se vedea cap VI de la lit. A

**V. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.”

**13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192, cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192, cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL**

**A. LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL) CU CELULE B**

**I. Definiţia afecţiunii**:

**Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.** (includere necondiționată)

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 161 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere**:

Pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 aniinclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;

*Nota: La pacientii cu varsta sub 3 ani includerea in tratament se va realiza numai dupa o atenta analiza beneficiu-risc*

**III. Contraindicatii**:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

**IV. Tratament**

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare decitokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administreaza o singura data.
- Tratamentul va fi initiat dupa obtinerea consimtamantului informat alpacientului /apartinatorilor acestuia.

Doze

*Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B*

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: 0,2 până la 5,0 x $10^6$ celule T CAR viabile/kg corp;
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la 2,5 x $10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤1000 celule/µl.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

*LAL cu celulă de tip B*

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (30 mg/$m^2$ intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosfamidă (500 mg/$m^2$ intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/$m^2$ intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/$m^2$ intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

*Tratament premergător*

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

*Monitorizare după perfuzare*

În prima săptămână de după perfuzare, pacienții trebuie monitorizați de 2 până la 3 ori sau mai frecvent, la latitudinea medicului, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități.

După prima săptămână de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare
Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

*Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

*Administrare*

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

**V. Monitorizarea tratamentului si precautii**:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecțiunile de mai jos:
  - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
  - Infecție activă necontrolată;
  - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
  - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua raspunsul la tratament definit ca remisie completa (CR) sau, remisie completa cu hemograma incompleta (CRi)
  - Remisia completa (CR) este definita ca <5% blasti in maduva osoasa, fara dovezi de boala extramedulara si recuperare completa a valorilor hematologice din sangele periferic (trombocite>100000/µl si numar absolut de neutrofile > 1000/µl) fara transfuzie sanguina
  - Remisie completa cu recuperare hematologica incompleta (CRi) este definita ca <5% blasti in maduva osoasa, fara dovezi de boala extramedulara si fara recuperare completa a valorilor hematologice din sangele periferic, cu sau fara transfuzie sanguina ( trombocite<100 000/µl si numar absolut de neutrofile <1000/µl)

Monitorizarea raspunsului la tratament al pacientilor dupa administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sangelui periferic si al maduvei osoase, examen SNC, examen fizic si si al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar in primele 6 luni dupa administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de pana la 2 ani si apoi la fiecare 6 luni timp de pana la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie,greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare decitokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necrozătumorală (TNF).

| – Severitatea sindromului de eliberare de citokine | – Tratament |
|---|---|
| – *Sindrom prodromal*:<br>– Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | – Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |
| – *Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome*:<br>– Febră mare<br>– Hipoxie<br>– Hipotensiune arterială ușoară | – Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sauvasopresoare în doză mică, după cum este necesar. |
| – *Sindromului de eliberare de citokine carenecesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome*:<br>– Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>– Agravarea detresei respiratorii, inclusivinfiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>– Deteriorare rapidă a stării clinice | – Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, dupăcum este necesar.<br>– Se administrează tocilizumab.<br>– Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră<br>– Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>– Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>– Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.<br>– Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>– Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițilă, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |

- Reacţii adverse de natură neurologică

Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.

Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 9 zile în LAL cu celulă B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B.

Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se

recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberarede citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.

Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.

Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele şi simptomele TLS trebuie monitorizate şi evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.

Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.

Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel săagraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.

Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandărileclinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B şi pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice şi decesului.

Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.

Datorită porțiunilor limitate şi scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel şi HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.

Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

**VI.** Prescriptori:
Tratamentului se prescrie si se administreaza de către medicii din specialitatile hematologie şi onco hematologie pediatrica din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel dupa obtinerea avizului Comisiei de terapii celuare a Ministerului Sanatatii.Pentru evaluarea indicatiei de tisagenlecleucel si aviz se va completa de catre medicul curant Anexa 1 si se va trimite catre Comisia De Terapii Celulare a MS.

## B. LIMFOM DIFUZ CU CELULĂ MARE DE TIP B (DLBCL)

### I. Definiţia afecţiunii:

**Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL) (includere necondționată)**

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 156 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

### II. Criterii de includere:

Pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

### III. Contraindicatii:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

### IV. Tratament

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administreaza o singura data.
- Tratamentul va fi initiat dupa obtinerea consimtamantului informat al pacientului.

Doze

*Doze la pacienții adulți cu DLBCL:* 0,6 până la 6 x $10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤1000 celule/µl.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de

limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

*DLBCL*

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m$^2$ intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m$^2$ intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m$^2$ intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

*Tratament premergător*

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

*Monitorizare după perfuzare*

În prima săptămână de după perfuzare, pacienții trebuie monitorizați de 2 până la 3 ori sau mai frecvent, la latitudinea medicului, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități.

După prima săptămână de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

*Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

*Administrare*

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

**V. Monitorizarea tratamentului si precautii**:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecțiunile de mai jos.
  - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
  - Infecție activă necontrolată;
  - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
  - Agravare clinică semnificativă a limfomului după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua raspunsul la tratament definit ca raspuns complet sau raspuns partial; pacientii cu raspuns partial se reevalueaza la 6 luni de la perfuzare in vederea confirmarii/infirmarii obtinerii raspunsului complet
- Monitorizarea raspunsului la tratament al pacientilor dupa administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasa, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua in ziua 28 apoi in lunile 3, 6, 9,12, 18 si 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de pana la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie,greață,

vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.

- Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 9 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul medianpână la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 7 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic alpacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

| – Severitatea sindromului de eliberare de citokine | – Tratament |
|---|---|
| – *Sindrom prodromal*:<br>– Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | – Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |
| – *Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome*:<br>– Febră mare<br>– Hipoxie<br>– Hipotensiune arterială ușoară | – Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar. |
| – *Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome*:<br>– Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>– Agravarea detresei respiratorii, inclusiv | – Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar.<br>– Se administrează tocilizumab.<br>– Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră<br>– Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos îndecurs |

| | |
|---|---|
| infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>– Deteriorare rapidă a stării clinice | de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>– Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>– Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului deeliberare de citokine.<br>– Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>– Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițilă, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |

- <u>Reacții adverse de natură neurologică</u>
  - Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
  - Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median pânăla rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel săagraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni

după SCT alogen.

- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandărileclinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

**VI. Prescriptori:**

Tratamentul se prescrie si se administreaza de către medicii din specialitatea hematologie dincentrele calificate pentru administrare dupa obtinerea avizului Comisiei de terapii celuare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicatiei de tisagenlecleucel si aviz se va completa de cătremedicul curant Anexa 1 si se va trimite catre Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

## C. LIMFOM FOLLICULAR (LF)

**I. Definitia afectiunii**

**Limfom folicular (LF), recidivant sau refractar (face obiectul unui contract cost volum)**

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 155 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere**

Pacienți adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

**III. Contraindicatii**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

**IV. Tratament**

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de

pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administreaza o singura data.
- Tratamentul va fi initiat dupa obtinerea consimtamantului informat al pacientului.

*Doze*
*Doze la pacienții adulți cu LF:* 0,6 până la 6 x $10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤1000 celule/µl.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 6 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

*Limfodepletie :*

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:
- Fludarabină (25 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:
- Bendamustină (90 mg/m2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

*Tratament premergător*
Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

*Monitorizare după perfuzare*
În prima săptămână de după perfuzare, pacienții trebuie monitorizați de 2 până la 3 ori sau mai frecvent, la latitudinea medicului, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități.

După prima săptămână de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

*Mod de administrare*
Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

*Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*
Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*
Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

*Administrare*
Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient. Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

**V. Monitorizarea tratamentului si precautii:**

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecțiunile de mai jos.
  - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
  - Infecție activă necontrolată;
  - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
  - Agravare clinică semnificativă a limfomului după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.

- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua raspunsul la tratament definit ca raspuns complet, raspuns partial, boală stabilă și boală în progresie; pacientii cu raspuns partial se reevalueaza la 6 luni de la perfuzare in vederea confirmarii/infirmarii obtinerii raspunsului complet.

**Răspuns complet :** Pentru examinare prin PET-CT scor Deauville 1,2 sau 3 cu sau fără masă reziduală, iar măduva osoasă fara semne de boală FDG-activ. Pentru examinare CT ganglionii țintă trebuie sa regreseze cu 1.5 cm în diamteru transvers, să nu existe un situs de boală extralimfatic, să nu existe leziuni nemăsurabile, să nu existe leziuni/ adenopatii noi apărute, organomiegalia dacă a existat entrior trebuie să revină la dimensiunile normală, măduva osoasă trebuie sa fie normal morfologic, dacă există incertituni biopsia osteomedulară trebuie să fie cu imunohistochimie negativă sau aspiratul medular trebuie sa fie cu imunofenotipare negativă

**Răspuns parțial :** Pentru examinarea prin PET-CT, scor Deauville 4 sau 5 cu captare redusă față de examinarea inițială, fără leziuni noi apărute; măduva osoasă cu captare reziduală mai mare decât în măduva normală, dar redusă față de valoarea inițială; captarea difuză compatibilă cu modificări reactive post-chimioterapie este acceptată. Dacă există modificări focale persistente în contextul unui răspuns nodal, se recomandă re-biopsierea sau imagistică de control la interval. Pentru examinarea prin CT: adenopatiile țintă și situsurile extranodal trebuie să scadă cu cel puțin 50% din suma produselor diametrelor perpendiculare (SPD) față de inițial. Leziunile prea mici pentru a fi măsurate pe CT primesc valoarea implicită de 5 mm × 5 mm, iar dacă nu mai sunt vizibile se consideră 0 × 0 mm. Să nu existe leziuni nemăsurabile noi sau în creștere. Splina, dacă a fost mărită anterior, trebuie să regreseze cu mai mult de 50% față de lungimea inițială față de limita normală. Să nu existe leziuni sau adenopatii noi apărute.

**Boală stabilă :** Pentru examinarea prin PET-CT, un scor Deauville 4 sau 5 fără modificare semnificativă a captării FDG față de examinarea inițială și fără leziuni noi apărute sau în progresie. Măduva osoasă fără modificare față de inițial. Pentru examinarea prin CT: adenopatiile țintă și situsurile extranodale prezintă o scădere sub 50% față de inițial în SPD pentru până la 6 situsuri dominante măsurabile, fără a îndeplini criteriile de boală progresivă. Leziunile nemăsurabile nu sunt în creștere. Organomegalia, dacă există, nu prezintă creștere compatibilă cu progresia. Să nu existe leziuni sau adenopatii noi apărute. Măduva osoasă fără modificare față de inițial.

**Boală progresivă :** Pentru examinarea prin PET-CT un scor Deauville 4 sau 5 cu captare de intensitate crescută față de examinarea inițială și/sau focare noi FDG-active compatibile cu limfomul. Leziunile noi trebuie să fie compatibile cu limfomul și nu cu altă etiologie, cum ar fi infecția sau inflamația; dacă etiologia este incertă, se recomandă biopsie sau imagistică de control la interval. Măduva osoasă cu focare noi sau recurente FDG-active. Pentru examinarea prin CT: este necesară îndeplinirea cel puțin unuia dintre următoarele criterii: la nivelul ganglionilor și situsurilor extranodal: o leziune individuală trebuie să fie anormală cu diametrul transvers maxim (LDi) mai mare de 1,5 cm, să prezinte creștere de cel puțin 50% față de produsul diametrelor perpendiculare (PPD) de la nadir și o creștere absolută a LDi sau SDi față de nadir de minimum 0,5 cm pentru leziunile de cel mult 2 cm, respectiv de minimum 1,0 cm pentru leziunile mai mari de 2 cm. La nivelul splinei: în contextul splenomegaliei existente, lungimea splinei trebuie să crească cu mai mult de 50% față de extinderea anterioară față de linia de bază; dacă nu a existat splenomegalie anterioară,

creșterea trebuie să fie de cel puțin 2 cm față de inițial; apariția sau recurența splenomegaliei constituie de asemenea criteriu de progresie. Leziunile nemăsurabile pot prezenta progresie clară față de examinarea anterioară. Leziunile noi includ: reapariția leziunilor anterior rezolvate, un ganglion nou cu diametrul mai mare de 1,5 cm pe orice axă, un nou situs extranodal cu diametrul mai mare de 1,0 cm pe orice axă. Măduva osoasă se evaluează prin biopsie osteomedulară sau aspirat medular cu imunofenotipare și trebuie să prezinte semne noi de afectare sau recurență.

Monitorizarea raspunsului la tratament al pacientilor dupa administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasa, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua in ziua 28 apoi in lunile 3, 6, 9, 12, 18 si 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de pana la 5 ani

Informațiile privind includerea unui pacient în tratament și monitorizarea răspunsului vor fi introduse în Registrul Național de Cancer (RNC) de la momentul la care acesta devine operațional.

*Sindromul de eliberare de citokine*

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 și 14 zile (debut median 4 zile) de la perfuzarea Kymriah la pacienții adulți cu LF. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 4 zile.

*Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine*

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

| – **Severitatea sindromului de eliberare de citokine** | – **Tratament** |
|---|---|
| – ***Sindrom prodromal***:<br>– Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | – Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |
| – ***Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome***:<br>– Febră mare<br>– Hipoxie<br>– Hipotensiune arterială ușoară | – Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar. |
| – ***Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome***:<br>– Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>– Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>– Deteriorare rapidă a stării clinice | – Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar.<br>– Se administrează tocilizumab.<br>– Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră<br>– Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos îndecurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>– Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>– Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului deeliberare de citokine.<br>– Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>– Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițilă, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |

<u>Reacții adverse de natură neurologică</u>

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 9 zile în LF.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

**VI. Prescriptori:**

Tratamentul se prescrie si se administreaza de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare dupa obtinerea avizului Comisiei de terapii celuare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicatiei de tisagenlecleucel si aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 si se va trimite catre Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

**Anexa 1**

| Denumirea Spital/ Clinică Hematologie<br>_____ |
|---|

CERERE DE EVALUARE A INDICATIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL

Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sanatatii
*(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil si unul care va fi trimis medicului curant)*

| | |
|---|---|
| – Nume: | – Prenume: |
| – CNP: | – CI/Certificat de naștere: |
| – Varsta:<br>– Aresă: | – Tel:<br>– E-mail: |
| – Reprezentant legal/Persoana de contact *(se va completa în cazul pacienților minori):* | |
| – Nume: | – Prenume: |
| – CNP: | – CI: |
| – Adresă: | – Grad de rudenie:<br>– Tel:<br>– E-mail: |

| | | |
|---|---|---|
| – Diagnostic extins *(forma celulară, forma imunologică):* | | Greutate (kg) |
| Stadiu la diagnostic: | – Ex HP nr/data | ECOG PS: |
| – | – | |
| – Stadiu actual: | | |
| – Diagnostice secundare: | | – |
| – 1 | | – |
| – 2 | | – |
| – 3 | | – |
| – 4 | | – |
| – Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLECLEUCEL ☐<br>– 1 .....<br>– 2 .....<br>– 3 ..... | | |

** Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordinea preferintelor pacientului.*

## **A.** ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

| | |
|---|---|
| Data Diagnostic: | |
| Diagnostic antecedent de Limfom folicular<br><br>DA / NU | Daca DA:<br><br>Data .....<br>Linii de tratament anterioare:<br>1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>3. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat |
| 1. Examen HP de Limfom cu celula mare B – GCB / NonGCB<br>2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B<br>3. Examen HP de Limfom Folicular<br><br>Data .....<br>Linii de tratament anterioare:<br>1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>3. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat ..... | |
| − Data .....<br>− Linii de tratament anterioare:<br>− 1. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>− 2. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat .....<br>− 3. ..... oprita in luna...../anul..... rezultat ..... | |
| − Data exacta a ultimului tratament: | |
| − Prindere SNC in antecedente : Da/ NU: | |
| − Ultima punctie lombara care documenteaza remisiunea ..... (data) | |
| − Ultimul PET .....(data). Boala activa : DA/ NU | |
| − Ultima analiza a maduvei osoase: .....(data). Boala activa: DA/ NU | |
| − Numarul total de limfocite ..... nr x 10^9/L | |

## B. BILANȚUL ACTUAL

| | |
|---|---|
| − Situația bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL: | |
| − Funcția cardiacă: EKG și FEVS *(ecocardiograma)*<br>− FEV >40%<br>− evaluare ecografica pentru pericardita | |
| − Funcția hepatică:<br>− AST, ALT, LDH, bilirubină, □GT (AST/ALT <5xULN; bilirubina<2 mgl/dL; limita crescuta acceptatapentru Sindromul Gilbert) | |
| − Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearence la creatinina >30 mL/min | |
| − Hemoleucograma:<br>− ANC > 1 x 10^9/L | |
| − Imagistica SNC (RMN cap):<br>− IRM nu este solicitat exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| − Punctie lombara:<br>− Punctia lombara nu este ceruta exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| − Fertilitate:<br>− Femeile aflate la varsta fertila trebuie sa aiba un test de sarcina din ser sau urina negativ | |
| − Istoric de malignitate:<br>− (Este obligatorie absenta istoricului de malignitate altul decat carcinomul in situ :cervix, vezica, san, cu exceptia cazului in care este liber de boala si in afara tratamentului de mai mult de 3 ani) | |
| − Istoric de boli autoimune:<br>− (Nu este recomandata in boala autoimuna activa avand ca rezultat leziuni de organe sau care necesita imunosupresie sau terapie sistemica in ultimii 2 ani) | |
| − Tratament sistemic imunosupresiv actual: | |
| − Existenta sau suspiciunea unei infectii fungice, bacteriene, virale sau alt tip: | |
| − Funcția pulmonară *(teste funcționale ventilatorii - opțional)*: | |
| − Markeri infectioși: (cu 30 zile inainte de afereza)<br>− Ac anti HIV 1 și HIV 2HIV p24 antigen<br>− HIV 1/2 PCR<br>− Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR<br>− Anti HCVHCV PCR | − THPA<br>− Anti HTLV 1 și 2CMV Anti IgG CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV Anti IgM<br>− Toxoplasma Anti IgG<br>− Toxoplasm Anti IgM<br>− Altele: |
| − Evaluare psihiatrică: | |
| − Alte boli asociate: | |
| − Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL: | |
| − Alte observații (probleme sociale etc). | |

Ținând cont de tipul de boală și de evoluția acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoștințelor medicale actuale, acest pacient are șanse mai mari de supraviețuire prin efectuarea unui tratament cu

TISAGENLECLEUCEL:

| | |
|---|---|
| − Data: | − Semnatura și parafa medicului curant: |
| − Unitatea medicală: | |

## C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SANATATII

| | | |
|---|---|---|
| Data primirii cererii: | | |
| Data analizării cererii: | | |
| Rezultatul Cererii *(Indicație De Terapie Cu* TISAGENLECLEUCEL*):* | − ☐ DA | − ☐ NU |
| Motivarea formulată de comisie: | | |
| Nivel de urgență: | − ☐ Ridicat | − ☐ Mediu |
| Centrul de Transplant desemnat: .....<br>Centrul de transplant are obligația să confirme preluarea pacientului și includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare. | | |
| Alte observații ale comisiei: | | |

Avizul Comisiei de Terapii Celulare:

| | |
|---|---|
| ☐ DA | ☐ NU |
| Data: | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Presedinte: | | Nume:<br>Prof. Univ. Dr. Alina Tanase | Semnatura și parafa: |
| Membrii | 2. | Nume:<br>Prof. Univ. Dr. Anca Colita | Semnatura și parafa: |
| | 3. | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Smaranda Arghirescu | Semnatura și parafa: |
| | 4 | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Andrei Colita | Semnatura și parafa: |
| | 5 | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea | Semnatura și parafa: |
| | 6 | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Erzsebet Lazar | Semnatura și parafa: |
| | 7 | Nume:<br>Dr. Angela Dascalescu | Semnatura și parafa: |
| | 8 | Nume:<br>Dr. Ciprian Tomuleasa | Semnatura și parafa: |

”

**14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMABUM**

**I. Indicația terapeutică**

Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă

Evolocumabum este indicat ca adjuvant la dietă la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

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

**II. Criterii de includere**

1. Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă
2. Ca adjuvant la dietă:
   - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
   - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

**III. Doze şi mod de administrare**

Doza recomandată de evolocumabum este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.

Evolocumabum se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut. Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Evolocumabum nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare,

erupţii cutanate, echimoze, eritem, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

| Categorie de Risc CV | Criterii | Țintă LDL-C |
|---|---|---|
| **RISC EXTREM** | – Pacienți cu BCVAS care prezintă evenimente vasculare recurente în timpul tratamentului cu statină în doză maximă tolerată<br>– Pacienți cu boală arterială polivasculară (ex. coronariană și periferică) | < 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RISC FOARTE CRESCUT** | Persoane care prezintă oricare dintre următoarele:<br>– Boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVAS) documentată, fie clinic, fie fără echivoc la imagistică. BCVAS documentată include antecedente de SCA(infarct miocardic sau angină instabilă), sindroame coronariene cronice, revascularizare coronariană (PCI, CABG și alte proceduri de revascularizare arterială), accident vascular cerebral și AIT, precum și boală arterială periferică. BCVAS documentată fără echivoc la imagistică include acele constatări cunoscute ca predictive pentru evenimente clinice, precum placa semnificativă la angiografia coronariană sau la CT, ori la ecografia carotidiană sau femurală, sau un scor CAC marcat crescut la CT<br>– Diabet zaharat cu afectare a organelor țintă, sau cel puțin trei factori de risc majori, sau debut precoce al DZ tip 1 cu durată lungă (>20 ani)<br>– Boală cronică de rinichi severă (eGFR <30 mL/min/1,73 m²)<br>– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥20% pentru riscul la 10 ani de boală cardiovasculară fatală sau non-fatală<br>– Hipercolesterolemie familială cu BCVAS sau cu un alt factor de risc major | < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RISC CRESCUT** | Persoane cu oricare dintre următoarele:<br>– Factori de risc individuali semnificativ crescuți, în special CT >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) sau TA ≥180/110 mmHg<br>– Pacienți cu HF fără alți factori majori de risc<br>– Pacienți cu DZ fără afectare a organelor țintă, cu durată a DZ ≥10 ani sau un alt factor suplimentar de risc<br>– BCR moderată (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²)<br>– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥10% și <20% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală | < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RISC MODERAT** | Persoane cu oricare dintre următoarele:<br>– Pacienți tineri (DZ1 <35 ani; DZ2 <50 ani) cu durată a DZ <10 ani, fără alți factori de risc<br>– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥2% și <10% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală | < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) |
| **RISC SCĂZUT** | – SCORE2 sau SCORE2-OP calculat <2% pentru riscul la 10 ani de boală cardiovasculară fatală sau non-fatală | < 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL) |

## IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

## V. Precauţii de administrare

Evolocumabum trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

## VI. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

## VII. Prescriptori

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

**15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 378, cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 378, cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG**

**A. <u>TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI IMUNE (TPI)</u>**

**I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**
**Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).**

**II. Criterii de includere în tratament**
Pacienţi adulţi cu TPI primară cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

**III. Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**IV. Tratament**
Tratamentul cu avatrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

**1. Mod de administrare:**
Administrare orală.
Avatrombopag trebuie administrat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente, inclusiv atunci când se administreaza doza mai puțin frecvent decât o dată pe zi.

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

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

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

**Tabelul 2: Ajustările dozelor de avatrombopag la pacienții cu TPI**

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

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

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

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

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

– Nivelul 3 al dozei: trei zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni, miercuri și vineri
– Nivelul 2 al dozei: două zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni și vineri
– Nivelul 1 al dozei: în aceeași zi în fiecare săptămână, de exemplu luni

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

**Asociere**

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

**3. Monitorizarea tratamentului:**

După inițierea tratamentului, numărul de trombocite se evaluează cel puțin o dată pe săptămână până la atingerea unui număr stabil de trombocite ≥ 50 × $10^9$/l și ≤ 150 × $10^9$/l. Trebuie efectuată monitorizarea numărului de trombocite de două ori pe săptămână în primele săptămâni ale

tratamentului la pacienții cărora li se administrează avatrombopag numai o dată sau de două ori pe săptămână. Trebuie efectuată, de asemenea, monitorizarea de două ori pe săptămână după ajustările dozelor în timpul tratamentului.
Din cauza riscului potențial de apariție a unor valori ale numărului de trombocite peste $400 \times 10^9$/l în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al oricăror semne sau simptome de trombocitoză. După atingerea unui număr stabil de trombocite, trebuie determinat numărul de trombocite cel puțin lunar. După oprirea administrării avatrombopag, numărul de trombocite trebuie obținut săptămânal timp de cel puțin 4 săptămâni.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag**

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

**VI. Consideraţii speciale**

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

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu avatrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog. Prescrierea se realizează în cadrul Programului național de boli rare, 6.27- ”boli rare-medicamente incluse condiționat” din sublista C secțiunea C2 din anexa la HG nr 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

## B. TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI SEVERE LA PACIENȚI ADULȚI CU BOALĂ HEPATICĂ CRONICĂ

**I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**
**Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei severe la pacienți adulți cu boală hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.**

**II. Criterii de includere în tratament**
Pacienți adulți cu trombocitopenie severă din boala hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.

**III. Criterii de excludere**
Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**IV. Tratament**
Tratamentul trebuie inițiat și trebuie să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice, gastroenterologice sau chirurgicale.

**1. Mod de administrare:**
Administrare orală.
Avatrombopag trebuie administrat la aceeaşi oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente.

**2. Doze:**
Doza zilnică recomandată de avatrombopag se stabilește în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi Tabelul 1). Administrarea trebuie inițiată cu 10-13 zile înainte de procedura planificată.
Pacientului trebuie să i se efectueze procedura la 5-8 zile după ultima doză de avatrombopag.
**Tabelul 1: Recomandare privind doza zilnică de avatrombopag**

| **Număr de trombocite ($\times 10^9$/l)** | **Doza administrată o dată pe zi** | **Durata administrării** |
|---|---|---|
| < 40 | 60 mg (trei comprimate de 20 mg) | 5 zile |
| ≥ 40 până la < 50 | 40 mg (două comprimate de 20 mg) | 5 zile |

Durata tratamentului
Având în vedere informațiile limitate, avatrombopag nu trebuie administrat o perioadă mai lungă de 5 zile.

Doze omise
Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrate două doze concomitent pentru a compensa o doză omisă. Doza următoare trebuie administrată în ziua următoare, la ora obișnuită.

**4. Monitorizarea tratamentului:**
Înainte de administrarea tratamentului cu avatrombopag și în ziua unei proceduri, trebuie efectuată determinarea numărului de trombocite, pentru a avea siguranța că există o creștere adecvată a numărului de trombocite și nu o creștere neașteptat de mare a numărului de trombocite

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag**
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Consideraţii speciale**
Evenimente trombotice/tromboembolice:
Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării avatrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat.

Insuficiență hepatică severă:
Există informații limitate privind utilizarea avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

Pacienții cu boală hepatică clasa C Child Pugh care iau avatrombopag înaintea unei proceduri invazive trebuie evaluați în ziua procedurii pentru depistarea unei eventuale creșteri neașteptat de mari a numărului de trombocite.

Administrare concomitentă cu preparate care conțin interferon:
Se cunoaște că preparatele care conțin interferon reduc numărul de trombocite; prin urmare, acest lucru trebuie avut în vedere în cazul administrării de avatrombopag concomitent cu preparate care conțin interferon.

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

**VII. Prescriptori**
Tratamentul cu avatrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog, gastroenterolog sau specialități chirurgicale. Prescrierea se realizează în cadrul grupei de boală G10-Medicamente de suport pentru afecţiuni oncologice, hematologice şi pentru terapia durerii", din sublista C secțiunea C1 din anexa la HG nr 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare."

**16. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 338 cod (L04AC07) se abrogă.**

**17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 383, cod (L02BX04): DCI RELUGOLIXUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 383, cod (L02BX04): DCI RELUGOLIXUM**

**I. Indicația terapeutică: Cancer de prostată**

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

**II. Criterii de includere:**

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

**III. Criterii de excludere:**

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

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

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

**Doza si mod de administrare**

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

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

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

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

**Grupe speciale de pacienți**
Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.
Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

**V. Monitorizare**
Efectul Relugolix trebuie monitorizat prin parametrii clinici și valorile PSA.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori**
Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

**18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 385, cod (L01EL03): DCI ZANUBRUTINIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 385, cod (L01EL03): DCI ZANUBRUTINIBUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**

1. **Leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*)**

Zanubrutinibum ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) (**includere necondiționată**).

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 161 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**2. Macroglobulinemie Waldenström (MW)**

Zanubrutinibum ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie (**face obiectul unui contract cost volum**).

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 159 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere în tratament:**

**Indicația 1 - LLC:**

1.**Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu <u>leucemie limfocitară cronică (LLC) / limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)</u> – în monoterapie:**

- **ca tratament de primă linie:**
  - **la pacienții fără deleții/fără mutații**, care nu sunt eligibili pentru regimuri de **chimio-imunoterapie pe bază de fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab (FCR), inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat;**
  - **la pacienții care prezintă deleții/mutații,** indiferent de statusul mutațional IGHV, care nu au fost tratați anterior
- **la pacienți cu LLC/SLL recidivant sau refractar, după cel puțin o linie anterioară de tratament**, inclusiv la pacienți cu intoleranță la inhibitori BTK

**Indicația 2 - MW:**

1.**Pacienți adulți (≥18 ani) cu <u>macroglobulinemie Waldenström</u> (MW):**

- **recidivantă sau refractară**, după cel puțin o linie anterioară de tratament sistemic;
- **netratată anterior**, care **nu sunt eligibili pentru chimioterapie sau chimio-imunoterapie**

Diagnosticul și indicația de inițiere a tratamentului trebuie stabilite **conform criteriilor International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)**, iar pacienții trebuie să prezinte **boală măsurabilă (IgM seric >0,5 g/dl)**.

**III. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina
- alăptare

**IV. Tratament:**

Forma de prezentare - Capsule, concentrație zanubrutinibum 80 mg

**Doze**

Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinibum este de 320 mg pentru ambele indicații. Doza zilnică poate fi luată fie o dată
pe zi (patru capsule de 80 mg), fie divizată în două doze de 160 mg de două ori pe zi (două capsule de 80 mg).
Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.
Tratamentul cu zanubrutinibum a trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

**Mod de administrare**

Zanubrutinibum se administreaza oral.
Capsulele se administrează oral, cu sau fără alimente, și trebuie înghițite întregi.

**Ajustarea dozelor**

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

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

**Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei în caz de reacţii adverse**

| **Reacţie adversă** | **Manifestarea reacţiei adverse** | **Modificarea dozei (doza iniţială: 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi)** |
|---|---|---|
| Toxicitate non-hematologică de grad ≥3<br><br>Neutropenie febrilă de gradul ≥3 | Prima | Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum<br>După remiterea toxicității la ≤ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi |
| Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie semnificativă<br>Neutropenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive) | A doua | Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum<br>După remiterea toxicității la ≤ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 160 mg o dată pe zi sau 80 mg de două ori pe zi |
| Trombocitopenie de gradul 4 (durată > 10 zile consecutive) | A treia | Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum<br>După remiterea toxicității la ≤ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 80 mg o dată pe zi |
| | A patra | Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum |

Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacţie adversă, iar aceşti pacienţi trebuie să ia Zanubrutinibum în continuare.

**Particularităţi:**

- În primele câteva săptămâni de tratament, analizele de laborator pot indica limfocitoză; acest lucru este de aşteptat şi poate dura câteva luni.
- Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacție adversă, iar aceşti pacienți trebuie să ia Zanubrutinibum în continuare.
- Această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare;**

- În cazul intervențiilor chirurgicale sau al procedurilor invazive, se poate lua în considerare **întreruperea temporară a tratamentului cu zanubrutinibum cu 3–7 zile înainte și după intervenție,** în funcție de tipul procedurii şi de riscul individual de sângerare.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie să se administreze concomitent cu zanubrutinibum.
- În timpul tratamentului pot apărea infecții bacteriene, virale sau fungice, inclusiv infecții oportuniste. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și tratați conform practicii clinice standard.
- Înainte de începerea tratamentului cu zanubrutinibum:
  - Se stabilește statusul VHB al pacientului (testare pentru infecție VHB);
  - La pacienții cu serologie VHB pozitivă, decizia de inițiere a tratamentului se ia împreună cu medic cu specializarea gastroenterologie sau boli infecțioase;
  - Purtătorii de VHB sunt monitorizați atent pe toată durata tratamentului pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active
- În timpul tratamentului cu zanubrutinibum au apărut fibrilație atrială și flutter atrial, în special la pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și vârstnici (≥ 65 de ani). Semnele și simptomele de fibrilație atrială și flutter atrial trebuie monitorizate și tratate corespunzător.
- Se recomandă monitorizarea pacienților pentru detectarea timpurie a cancerelor cutanate și consilierea acestora privind protecția solară
- Se recomandă evitarea administrării concomitente a sunătorii, deoarece aceasta poate reduce imprevizibil concentrațiile plasmatice de zanubrutinibum
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție foarte eficace cât timp iau zanubrutinibum şi timp de cel puțin o lună după tratament
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Zanubrutinibum

**VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici):**

- **Monitorizarea hemoleucogramei complete**, având în vedere riscul apariției citopeniilor, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie.
- **Evaluarea funcției hepatice și renale**, conform indicației clinice.
- **Monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție**, inclusiv infecții oportuniste.
- **Monitorizarea pacienților pentru apariția manifestărilor hemoragice**.
- **Evaluarea dermatologică,** în vederea depistării precoce a cancerelor cutanate non-melanom.

**VII. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:**

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Eficiența tratamentului cu zanubrutinibum la pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) se evaluează conform criteriilor IWCLL (International Workshop on CLL), având în vedere reducerea limfocitozei din sângele periferic și măduva osoasă, corectarea citopeniilor (anemie, trombocitopenie), precum și reducerea adenopatiilor și organomegaliilor și ameliorarea simptomelor clinice.

Macroglobulinemie Waldenström (MW)

Eficiența tratamentului cu zanubrutinibum la pacienții cu macroglobulinemie Waldenström se evaluează conform criteriilor IWWM (International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia), având în vedere reducerea nivelului seric al IgM monoclonal, ameliorarea citopeniilor, reducerea adenopatiilor și organomegaliilor, precum și ameliorarea manifestărilor clinice asociate bolii.

Răspunsul terapeutic în macroglobulinemia Waldenström poate fi clasificat, conform criteriilor **IWWM**, după cum urmează:

- CR (răspuns complet): dispariția IgM monoclonal, normalizarea măduvei osoase și dispariția manifestărilor clinice ale bolii;
- VGPR (very good partial response): reducerea nivelului seric al IgM cu ≥90%;
- PR (partial response): reducerea nivelului seric al IgM cu ≥50%;
- MR (minor response): reducerea nivelului seric al IgM cu 25–49%.

**VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

Tratamentul cu zanubrutinibum se întrerupe în următoarele situații:

- Progresia bolii sub tratament, cu pierderea beneficiului clinic;
- Apariția unei toxicități inacceptabile sau persistența acesteia după două reduceri succesive de doză

**IX. Prescriptori:**

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

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

**19. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 387, cod (L01XC38): DCI ISATUXIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 387, cod (L01XC38): DCI ISATUXIMABUM**

**I. Indicația terapeutică - MIELOM MULTIPLU**

**II. Criterii de includere**

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

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 160 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

B. În asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară. (**face obiectul unui contract cost volum**).

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**Criterii de excludere**
- Hipersensibilitate la substanța/substanțele activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina şi alăptarea
- Vârsta sub 18 ani

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

Premedicație
Înainte de administrarea isatuximabum în perfuzie, trebuie utilizată premedicație cu următoarele medicamente, în scopul de a reduce riscul și severitatea reacțiilor adverse la administrarea perfuziei:
- Dexametazonă 40 mg administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximabum și pomalidomidă.
- Dexametazonă 20 mg (cu administrare intravenoasă în zilele perfuziilor cu isatuximabum și/sau carfilzomib și cu administrare orală în celelalte zile): atunci când este administrată în asociere cu isatuximabum și carfilzomib.
- Montelukast 10 mg cu administrare orală (sau echivalent), cel puțin în ciclul 1
- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent)
- Antagoniști ai H2 (ranitidină 50 mg i.v. sau echivalent [de exemplu, cimetidină]) sau inhibitori ai pompei de protoni cu administrare orală (de exemplu, omeprazol, esomeprazol)
- Difenhidramină 25 mg până la 50 mg cu administrare intravenoasă sau orală (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]). Administrarea intravenoasă este de preferat, cel puțin în cazul primelor patru perfuzii

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

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

Managementul neutropeniei

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

Prevenirea infecțiilor

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

Doze

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

**Tabelul 1 – Schema de administrare pentru isatuximabum Isa-Pd și Isa-Kd**

| Cicluri de tratament | Schema de administrare |
|---|---|
| Ciclul 1 | Zilele 1, 8, 15 și 22 (săptămânal) |
| Ciclul 2 și ulterior | Zilele 1, 15 (la interval de 2 săptămâni) |

Fiecare ciclu de tratament se desfășoară pe parcursul unei perioade de 28 zile. Tratamentul se repetă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.
Schema de administrare trebuie respectată cu strictețe. Dacă o doză planificată de isatuximabum este omisă, se administrează doza cât mai curând posibil și se ajustează schema de tratament în consecință, menținând intervalul dintre doze.
Nu se recomandă scăderea dozei de isatuximabum.
Isatuximabum se administrează intravenos.

Prepararea soluției perfuzabile trebuie efectuată în condiții aseptice.

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

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

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

**Tabelul 2 – Vitezele de administrare a isatuximabum în perfuzie**

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

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

## IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

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

| **Subcategorie de răspuns** | **Criterii de răspuns** |
|---|---|
| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate $10^{-5}$ |
| CR imunofenotipic | CR strict plus<br>Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori) |
| CR strict (sCR) | CR conform definiţiei de mai jos plus<br>Raport normal al FLC şi<br>Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori |
| CR | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi<br>Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi<br>≤ 5% PC în MO |
| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau<br>Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus<br>Protein M urinară < 100 mg/24 ore |

| | |
|---|---|
| PR | Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.<br>Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.<br>Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%.<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente. |

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

## V. Criterii de intrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Isatuximabum se întrerupe în următoarele situații:

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

## VI. Prescriptori

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

**20. 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 cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică.**

Acondroplazia reprezintă cea mai comună formă de displazie scheletală (face parte din grupa displaziilor metafizare). Se caracterizează prin statură mică, disproporționată, macrocefalie, bose frontale, brahidactilie cu aspect de mână "în trident", intelect normal.

Este o patologie genetică rară, cu transmitere autozomal-dominantă, cauzată de o **varianta heterozigotă patogenă** de tip activator **localizată la nivelul genei receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor (*FGFR3*).** Acondroplazia este o displazie scheletică moștenită în manieră autozomal dominantă, însă 80% din cazurile de acondroplazie sunt *de novo*. Absența istoricului familial nu exclude diagnosticul. Feții cu formă homozigotă nu sunt viabili. Mutația activatoare a FGFR3 va perturba procedul de diferențiere a condrocitelor de la nivelul cartilajului de creștere, influențând în primul rând 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:<br>• lungime redusă la naștere;<br>• rizomelie (scurtare proximală a membrelor);<br>• macrocefalie;<br>• bose frontale proeminente;<br>• aplatizarea punții nazale;<br>• degete scurte cu aspect ”în trident” al mâinii;<br>• torace mic;<br>• hipotonie. | **Aspectele radiologice sugestive la nou-născut** sunt:<br>• rizomelie (scurtarea segmentelor proximale a oaselor lungi);<br>• brahidactilie<br>• anomalii pelvine cu oase iliace cu aspect pătrat, acetabule orientate orizontal/plate (aspect de "urechi de Mickey Mouse") și îngustarea găurilor ischiadice mari;<br>• aplatizarea crestelor acetabulare;<br>• radiotransparență accentuată la nivelul femurului proximal;<br>• anomalii metafizare generalizate, cu aspect de metafize evazate, cupare epifizara mai ales la nivelul femurului distal<br>• îngustarea progresivă a distanței interpediculare vertebrale în sens cranio-caudal în regiunea lombară |

## ULTERIOR PERIOADEI DE NOU-NĂSCUT

| | |
|---|---|
| **Manifestări clinice posibile la orice vârstă:**<br>**Schelet si aparat locomotor**<br>• Statura mica disproportionata<br>• Scurtare rizomelica a membrelor superioare<br>• Limitarea extensiei la articulatia cotului<br>• Brahidactilie cu configuratie in „trident” a mainilor<br>• Deformare in var a membrelor inferioare<br>• Cifoza toracala, accentuata in mica copilarie<br>• Lordoza lombara accentuata, aparuta odata cu debutul mersului<br>**Craniu**<br>• Macrocefalie cu proeminenta boselor frontale<br>• Îngustarea foramen magnum<br>• Dismorfie cranio-faciala cu hipoplazia masivului facial mijlociu<br>• Punte nazala deprimata („nas in sa”), columela scurta, nari anteversate<br>• Prognatism mandibular<br>• Malocluzie dentara<br>**Torace si aparat respirator**<br>• Torace mic, plat, uneori in „clopot”<br>**Abdomen si aparat digestiv**<br>• Abdomen proeminent<br>**Aparat auditiv**<br>• Hipoacuzie de transmitere | **Caracteristici radiologice posibile la orice vârsta:**<br>• Oase scurte, cu aspect tubular<br>• Îngustarea progresivă a distanței interpediculare la nivelul coloanei lombare inferioare<br>• Platispondilie<br>• Proiecția anterioară a corpilor vertebrali<br>• Os iliac cu aspect pătrat și acetabul orizontalizat<br>• Col femural scurt<br>• 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 și 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 creștere.

## 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. Pacienți cu vârsta ≥2 ani și <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
- 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 | Oricand la nevoie (semne/simptome de compresie medulară și/sau tulburări respiratorii) | | X |
| **Evaluare raspuns la tratament** | | | | |
| Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere anuala calculata, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, circumferinta abdominala, indice de masa corporala | X | | X | X |
| STEMS (instrument de screening zilnic al mobilitatii si simptomelor) - la copiii peste 5 ani | X | | | X |
| Chestionar evaluare a calitatii vietii (PedsQL sau APLES) - optional | X | | | X |
| Chestionar de evaluare a sanatatii copiilor (CHAQ) - optional | X | | | X |
| Evaluarea independentei functionale a copiilor (chestionar WeeFIM) - optional | X | | | X |

## Criterii de întrerupere a tratamentului

1. Lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an
2. Închiderea cartilajelor de creștere de la nivelul epifizelor oaselor lungi
3. Sarcină
4. Pacientă care alăptează
5. Fenomene de hipersensibilitate severă

**Criterii de reevaluare a indicației de tratament/de întrerupere temporară**

1. Vârsta 2-4 ani – fără semne de progres neuromuscular/involuție în achiziții
2. Vârsta 4-5 ani – absența achiziției procedurilor de autoîngrijire
3. Peste 5 ani – afectarea calității vieții/a inserției sociale;
4. Hipotensiunea arterială persistentă
5. Intervențiile chirurgicale asociate cu risc de hipotensiune arterială
6. Sindrom de compresie cervico-medulară – întrerupere temporară, cu reevaluare medicală și neurochirurgicală
7. Deformarea importantă a coloanei vertebrale (creșterea unghiului gibozității cu peste 20 grd)
8. Alunecarea epifizei capului femural

## VII. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi 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<br>☐ Nu |
| 2.Îngrijire personală | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 3.Îmbăiere | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 4.Îmbrăcare- partea superioară a corpului | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 5. Îmbrăcare- partea inferioară a corpului | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 6.Toaletare | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 7.Continență urinară | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 8.Continență fecală | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| **Total** | | | | |
| **Mobilitate** | | | | |
| 9.Transfer:<br>Scaun/Scaun cu rotile | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 10.Transfer:<br>Toaletă | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 11.Transfer duș/cadă | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 12.Locomoție:<br>mers/scaun cu rotile/<br>mers în 4 membre/târâre | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 13.Locomoție: urcat scări | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |

| **Domeniu** | **Scor** | **Vârstă** | **Argumentați pentru acordarea acestui scor** | ***Datorat unei leziuni?** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| **Total** | | | | |
| **Comunicare** | | | | |
| 14.Înțelegere | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 15.Expresie | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| **Cogniție socială** | | | | |
| 16.Interacțiune socială | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 17.Rezolvarea problemelor | | | | ☐ Da<br>☐ Nu |
| 18.Memorie | | | | ☐ Da<br>☐ 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 |

| |
|---|
| Nume<br>Prenume<br>Data |

**PedsQL**
**CHESTIONAR PENTRU COPIL (vârste 8-12 ani)**

**INSTRUCȚIUNI**

**Pe pagina următoare se află o listă cu lucruri care ar putea fi o problemă pentru tine. Te rugăm să ne spui cât de mare a fost problema pentru tine în ultima LUNĂ, marcând cu un cerc:**

**0 dacă nu este niciodată o problemă**

**1 dacă este aproape niciodată o problemă**

**2 dacă este uneori o problemă**

*În **ultima LUNĂ**, cât de mare a fost această problemă pentru tine...*

| **DESPRE SĂNĂTATEA ȘI ACTIVITĂȚILE MELE (probleme cu…)** | **Niciodată** | **Aproape niciodată** | **Uneori** | **Deseori** | **Aproape întotdeauna** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Îmi este greu să merg mai mult de o stradă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Este dificil pentru mine să alerg | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Îmi este greu să fac sport sau exerciții fizice | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Îmi este greu să ridic ceva greu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Îmi este greu să fac baie sau duș singur/ă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Îmi este greu să fac treburi prin casă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Am dureri | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Am energie puțină | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| **DESPRE SENTIMENTELE MELE (*probleme cu…)*** | **Niciodată** | **Aproape niciodată** | **Uneori** | **Deseori** | **Aproape întotdeauna** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.Mă simt speriat/ă sau îmi este frică | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2.Mă simt trist/ă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3.Mă simt furios/furioasă | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.Am probleme cu somnul | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5.Îmi fac griji despre ce mi se va întâmpla | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| **CUM MĂ ÎNȚELEG CU CEILALȚI (*probleme cu…)*** | **Niciodată** | **Aproape niciodată** | **Uneori** | **Deseori** | **Aproape întotdeauna** |
|---|---|---|---|---|---|
| Am dificultăți în a mă înțelege cu alți copii | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Alți copii nu vor să fie prieteni cu mine | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Alți copii mă tachinează | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Nu pot face lucruri pe care alți copii de vârsta mea le pot face | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Îmi este greu să țin pasul când mă joc cu alți copii | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| **DESPRE ȘCOALĂ *(probleme cu…)*** | **Niciodată** | **Aproape niciodată** | **Uneori** | **Deseori** | **Aproape întotdeauna** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.Îmi este greu să fiu atent/ă la ore | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2.Uit lucruri | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3.Am dificultăți în a ține pasul cu temele | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.Lipsesc de la școală pentru că nu mă simt bine | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5.Lipsesc de la școală ca să merg la doctor sau la spital | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

**SCALA APLES -** PENTRU EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII

**Versiunea pilot APLES pentru copii si parinti**
a) **Versiunea pilot APLES pentru copii (8-14 ani)**

**ID:** **APLES Copii**



Dată: _____
Nume: _____
Prenume: _____
Data nașterii: _____

***Bună!***
***Ce mai faci?***

*Am dori să aflăm cum te simți și cum consideri tu că îți merge. De aceea te invităm să răspunzi la următoarele întrebări referitoare la viața ta în general, înălțimea ta, aspectul tău, statura ta și punctele tale forte, dificultățile și gândurile tale.*

- *Te rugăm să citești fiecare întrebare cu atenție. Alege 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. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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 mă ajută. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| Prietenii mei iau apărarea mea. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| Prietenii mei mă protejează. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 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.** | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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) 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.** | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | Nu sunt deloc de acord | Sunt oarecum de acord | Sunt de acord | Sunt de acord în foarte mare măsură | Sunt complet de acord |
|---|---|---|---|---|---|
| **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. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | Nu sunt deloc de acord | Sunt oarecum de acord | Sunt de acord | Sunt de acord în foarte mare măsură | Sunt complet de acord |
|---|---|---|---|---|---|
| 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. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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 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. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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 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. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 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 | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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 (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 cercuețul 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. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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) 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

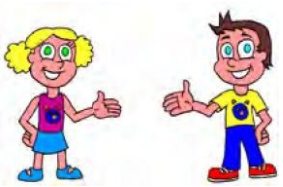
| | Nu sunt deloc de acord | Sunt oarecum de acord | Sunt de acord | Sunt de acord în foarte mare măsură | Sunt complet de acord |
|---|---|---|---|---|---|
| Forma și lungimea picioarelor mele îmi creează probleme. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| Îmi este dificil să mă deplasez pe distanțe lungi. | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 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 cerculetul 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.** | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | 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 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** | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | Nu sunt deloc de acord | Sunt oarecum de acord | Sunt de acord | Sunt de acord în foarte mare măsură | Sunt complet de acord |
|---|---|---|---|---|---|
| **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 (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

**21. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 392, cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 392, cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM**

## A. SINDROMUL DRAVET

### I. Indicații terapeutice

**Fenfluraminum este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Dravet ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.**

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 373 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere
   - pacienții diagnosticați cu sindrom Dravet cu varsta $\geq$ 2 ani
   - pacienți la care s -a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.

2. Criterii de excludere (reprezinta contraindicatii):
   - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
   - cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
   - hipertensiune arterială pulmonară.
   - în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

### III. Tratament

**Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)**

1. Doze

**Fenfluraminum** soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminum pentru sindromul Dravet diferă în funcție de utilizarea concomitentă a stiripentolului.

*Copii (copii cu vârsta de 2 ani şi peste) şi pacienţi adulţi*

**Tabelul 1. Recomandări de dozaj pentru sindromul Dravet**

| | **fără** stiripentol | **cu** stiripentol |
|---|---|---|
| Doza inițială – prima săptămână | 0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi) | |
| Ziua 7 – a doua săptămână | 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi) | Doza de întreținere 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi) |
| Ziua 14 – titrare suplimentară, după caz* | 0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi) | Nu este cazul |
| Doza maximă recomandată | 26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi) | 17 mg (8,6 mg de două ori pe zi, adică 4,0 ml de două ori pe zi) |

* La pacienții care tolerează fenfluramina și necesită o reducere suplimentară a crizelor convulsive. La pacienții care necesită o titrare mai rapidă, doza poate fi crescută la fiecare 4 zile.

2. Mod de administrare:

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice și nazogastrice disponibile în comerț . Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenă.

3. Grupe speciale de pacienți
- Pacienți cu insuficiență renală:nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu afectare a funcției renale tratați cu stiripentol.
- Pacienți cu insuficiență hepatică:la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) cărora nu li se administrează concomitent stiripentol, doza maximă pentru acești pacienți este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg. Nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Copii:siguranța și eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. **Modalitatea de ajustare a dozelor (crestere, scadere, intrerupere)**
- in asociere cu stiripentol doza de Fenfluraminum trebuie redusa, doza maxima fiind de 0.2mg/kg de doua ori pe zi pana la un maxim zilnic de 17 mg .
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi necesara la unii pacienti la care se administreaza Inhibitorii puternici al CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovaxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi luata in calcul la asocierea cu alti agenti serotoninergici, daca se suspecteaza sindromul serotoninergic.
- cresterea dozei trebuie luata in calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- cresterea dozei trebuie luata în considerare la asocierea cu ciproheptadina ( antagonist al receptorilor serotoninergici)
- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale. **Întreruperea tratamentului** se face prin reducerea treptata a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.
- La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

**IV. Contraindicații**
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergiIV

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

1. Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală şi hipertensiune arterială pulmonară
   - Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze o ecocardiogramă pentru a se exclude cardiopatia valvulară sau hipertensiunea pulmonară , apoi la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.
   - Odată ce tratamentul este întrerupt, indiferent de motiv, trebuie efectuată o ecocardiografie la 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum. În cazul în care tratamentul este oprit din cauza cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale, se vor efectua monitorizarea şi controlul adecvate în conformitate cu ghidurile locale pentru tratamentul cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale.
   - În cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, se recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum.

2. Scăderea apetitului alimentar şi pierderea în greutate
   - Fenfluraminum poate provoca scăderea apetitului alimentar şi pierderea în greutate .
   - Scăderea în greutate pare corelată cu doza. Creşterea în greutate s-a reluat la majoritatea subiecților în timp în condițiile continuării tratamentului. Se va supraveghea greutatea pacientului.
   - O evaluare a profilului beneficiu/risc se va efectua înainte de inițierea tratamentului cu fenfluraminum la pacienții cu antecedente de anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă.

3. Somnolență
   - Fenfluraminum poate provoca somnolență. Alți depresori ai sistemului nervos central, inclusiv alcoolul, ar putea potența somnolența indusă de fenfluraminum.

4. Comportament şi ideație suicidare
   - Fenfluraminum a demonstrat un risc ușor crescut de comportament și ideație suicidare. Pacienții și îngrijitorii pacienților trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar semne de ideație suicidară sau comportament suicidar.

5. Sindrom serotoninergic
   - Poate aparea, mai ales în condițiile utilizării concomitente a altor agenți serotoninergici (ISRS, ISRN, antidepresive triciclice sau triptani), a unor agenți care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau a unor antipsihotice. Se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special la momentul inițierii tratamentului și al creșterii dozei. Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Fenfluraminum și/sau alți agenți serotoninergici.

6. Creşterea frecvenței crizelor convulsive
   - Poate necesita ajustarea dozei de fenfluraminum și/sau a medicamentelor antiepileptice utilizate concomitent sau întreruperea utilizării fenfluraminum, în cazul în care profilul beneficiu/risc este negativ.

7. Ciproheptadina
   - Ciproheptadina poate reduce eficacitatea fenfluraminum. În cazul în care se asociază ciproheptadina la tratamentul cu fenfluraminum, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea crizelor convulsive.

8. Glaucom
   - Fenfluraminum poate provoca midriază și poate accelera instalarea glaucomului cu unghi închis. Se întrerupe tratamentul la pacienții cu o reducere acută a acuității vizuale. Se are în vedere întreruperea tratamentului în cazul apariției durerii oculare care nu poate fi atribuită altei etiologii.

9. Excipienți
   - Fenfluraminum conține parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215) și parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate), dioxid de sulf (E 220) care poate provoca în cazuri rare reacții de hipersensibilitate și bronhospasm. Pacienții cu sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

**Ecocardiograma** se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

**Greutatea pacientului** trebuie monitorizata, fenfluraminum putand provoca scaderea apetitului si scaderea in greutate.

**Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:** Scaderea frecventei crizelor

**VII. Criterii de intrerupere**
1. O probabilitate mare de aparitie a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicata de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum
2. Valvulopatiile cardiace
3. Sindromul serotoninergic
4. Reducerea acută a acuității vizuale
5. Glaucom cu unghi inchis

**VIII. Prescriptori**
Medici cu specialitatile: neurologie pediatrica, neurologie adulți.

**Program de Acces Controlat**
- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezenntului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:
  1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutății la pacienții obezi;
  2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
- Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însotite de documentul ce conține ID-ul PAC.
- Toate informatiile suplimentare sunt afisate pe site ANMDM: https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/

## B. SINDROMUL LENNOX GASTAUT

**Sindromul Lennox-Gastaut (LGS)** este o formă severă de encefalopatie epileptică cu debut în copilărie (de obicei între 1–8 ani), caracterizată prin c**rize epileptice multiple și rezistente la tratament,** frecvent crize tonice (mai ales în somn), atonice („drop attacks") și absențe atipice, a**spect electroencefalografic specific**: descărcări lente tip „slow spike-and-wave" (≈2–2,5 Hz) și î**ntârziere în dezvoltare și afectare cognitivă** progresivă.

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

**Fenfluraminum este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.**

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 374 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

### II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere
   - pacienții diagnosticați cu sindrom Lennox-Gastaut cu varsta ≥ 2 ani
   - pacienți la care s-a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.

2. Criterii de excludere (reprezinta contraindicatii):
   - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
   - cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
   - hipertensiune arterială pulmonară.
   - în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

### III. Tratament
### Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)

1. Doze

**Fenfluraminum** soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminum pentru sindromul Lennox-Gastaut:

| | **Doza în funcție de greutate**[++] | **Doza zilnică maximă recomandată** |
|---|---|---|
| Ziua 0 (Doza inițială)[+] | 0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi | 26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi) |
| Ziua 7 | 0,2 mg/kg de două ori pe zi | |
| Ziua 14** | 0,35 mg/kg de două ori pe zi | |

[**] *Pentru pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, doza trebuie crescută după cum este tolerată la doza de întreținere recomandată (adică, Ziua 14)*

[++] *Pentru a calcula volumul dozei până la doza maximă recomandată se utilizează formula:*

*Greutatea (kg) x Doza în funcție de greutate (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml de doză de administrat de două ori pe zi*

**2. Mod de administrare:**

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice şi nazogastrice disponibile în comerţ . Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili şi este compatibil cu dieta ketogenă.

**3. Grupe speciale de pacienți**

- Pacienți cu insuficiență renală: nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fenfluraminum pacienților cu insuficiență renală ușoară până la severă; dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei
- Pacienți cu insuficiență hepatică:la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), doza maximă este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg.
- Copii:siguranța şi eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. **Modalitatea de ajustare a dozelor (crestere, scadere, intrerupere)**

- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi necesara la unii pacienti la care se administreaza Inhibitorii puternici al CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovaxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi luata in calcul la asocierea cu alti agenti serotoninergici, daca se suspecteaza sindromul serotoninergic.
- cresterea dozei trebuie luata in calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- cresterea dozei trebuie luata în considerare la asocierea cu ciproheptadina ( antagonist al receptorilor serotoninergici)
- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, aşa cum este definită de ghidurile ESC şi ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale.

**IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – a se vedea cap V de la lit. A**

**I. Monitorizarea tratamentului**

**Ecocardiograma** se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

**Greutatea pacientului** trebuie monitorizata, fenfluraminum putand provoca scaderea apetitului si scaderea in greutate.

**Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:** Scaderea frecventei crizelor

**VII. Criterii de intrerupere**

1. O probabilitate mare de aparitie a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicata de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum
2. Valvulopatiile cardiace
3. Sindromul serotoninergic
4. Reducerea acută a acuității vizuale
5. Glaucom cu unghi inchis

**Întreruperea tratamentului** se face prin reducerea treptata a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.

La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

**VIII. Prescriptori**

Medici cu specialitatile: neurologie pediatrica, neurologie adulți.

**Program de Acces Controlat**

- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezentului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:
  1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutății la pacienții obezi;
  2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
- Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însotite de documentul ce conține ID-ul PAC.
- Toate informatiile suplimentare sunt afisate pe site ANMDM: https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/”

**22. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 395 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 396, cod (A03AB02): DCI GLICOPIRONIUM BROMIDUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 396, cod (A03AB02): DCI GLICOPIRONIUM BROMIDUM**

**I. Indicație terapeutică( face obiectul unui contract cost –volum):**

Tratamentul simptomatic al sialoreei severe (salivație excesivă patologică cronică) la copii și adolescenți cu vârsta peste 3 ani cu tulburări neurologice cronice.

**II. Includere in tratament:**

**1. Criterii de includere**

- copii și adolescenți cu vârsta ≥3 ani si <18 ani cu afecțiuni neurologice cronice (cum ar fi: paralizie cerebrala, sindrom Angelman, sindrom Rett, encefalopatie epileptică, retard cognitiv etc.) având diagnostic de sialoree cronică (sialoree severa constantă de > 4 săptămâni )- sialoreea trebuie sa fie severă conform scalei Teachers modificată ( anexa 1) cu scor ≥6
- greutatea să fie ≥ 13kg
- să existe un acord informat al părintelui sau reprezentantului legal
- părinți sau reprezentanți legali complianți la recomandările terapeutice, capabili să urmărească corespunzător copilul și să raporteze medicului efectele medicației

**2. Criterii de excludere**

- vârsta <3 ani sau ≥18 ani
- greutate sub 13 kg
- sialoreea ușoară sau moderată ( grad 2-5 pe scala modificata Teacher pentru salivație )
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- glaucom
- retenție urinară
- insuficiență renală severă (ReFG<30 ml/min/1,73m$^2$), inclusiv persoanele cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă.
- antecedente de ocluzie intestinală, colită ulcerativă, ileus paralitic, stenoză pilorică sau miastenia gravis, imunodeficiențe cronice
- utilizare concomitentă de clorură de potasiu administrată oral, sub formă farmaceutică solidă și anticolinergice, toxina botulinică injectată in glandele salivare de mai puțin de 6 luni.

**III.Tratament**

Fiecare ml soluție conține bromură de glicopironiu 400 micrograme, echivalent cu glicopironiu 320 micrograme.

**1. Doze și mod de administrare**

Glicopironium bromidum trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul copiilor și adolescenților cu tulburări neurologice.

Din cauza lipsei datelor privind siguranța pe termen lung, **Sialanar este recomandat pentru utilizare intermitentă pe termen scurt de maxim 6 luni** cu evaluarea eficacității la cel mult 3 luni de la inițiere si obligatoriu la 6 luni.

***DOZE***

Schema terapeutică pentru glicopironium bromidum depinde de greutatea corporală a copilului, începând cu aproximativ 12,8 micrograme/kg per doză (echivalent cu 16 micrograme/kg per doză de bromură de glicopironiu), de trei ori pe zi și crescând dozele astfel cum este indicat în tabelul 1 de mai jos, la interval de 7 zile. Titrarea dozelor trebuie continuată până când eficacitatea este satisfăcătoare cu reacții adverse minime și se ajustează în sens crescător sau descrescător, după caz, până la o doză individuală maximă de glicopironiu de 64 micrograme/kg corp sau de 6 ml (glicopironiu 1,9 mg, echivalent cu bromură de glicopironiu 2,4 mg) de trei ori pe zi, oricare dintre doze este mai mică.

Titrarea dozelor trebuie realizată după discuții cu persoana care are grijă de pacient pentru a evalua eficacitatea, precum și reacțiile adverse, până se ajunge la o doză de întreținere acceptabilă.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace necesare pentru controlul simptomelor. Este important ca persoana care are grijă de pacient să verifice volumul dozei în seringă înainte de administrare. Volumul maxim al celei mai mari doze este de 6 ml. În cazul unei reacții adverse anticolinergice cunoscute care apare la creșterea dozei, doza trebuie redusă la doza anterioară mai mică, iar evenimentul trebuie monitorizat. Dacă evenimentul nu dispare, tratamentul trebuie întrerupt. În caz de constipație, retenție urinară sau pneumonie, tratamentul trebuie oprit și trebuie contactat medicul curant.

Copiii mai mici pot fi mai predispuși la reacții adverse și trebuie avut în vedere acest lucru atunci când se realizează ajustarea dozelor.

După perioada de titrare a dozelor, sialoreea copilului trebuie monitorizată, împreună cu persoana care are grijă de pacient, la interval de cel mult 3 luni, pentru a evalua modificările de eficacitate și/sau toleranță în timp, iar doza trebuie ajustată corespunzător.

Tabelul 1 prezintă doza exprimată în ml de soluție, care trebuie administrată pentru fiecare interval de greutate corporală la fiecare majorare a dozei.

**Tabel 1. Tabel cu dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu funcție renală normală.**

| **Greutate corporală** | **Doză nivel 1** | **Doză nivel 2** | **Doză nivel 3** | **Doză nivel 4** | **Doză nivel 5** |
|---|---|---|---|---|---|
| **kg** | **(~12,8 µg/kg)** [1] | **(~25,6 µg/kg)** [1] | **(~38,4 µg/kg)** [1] | **(~51,2 µg/kg)** [1] | **(~64 µg/kg)** [1] |
| | **ml** | **ml** | **ml** | **ml** | **ml** |
| **13-17** | 0,6 | 1,2 | 1,8 | 2,4 | 3* |
| **18-22** | 0,8 | 1,6 | 2,4 | 3,2 | 4* |
| **23-27** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5* |
| **28-32** | 1,2 | 2,4 | 3,6 | 4,8 | 6* |
| **33-37** | 1,4 | 2,8 | 4,2 | 5,6 | 6* |
| **38-42** | 1,6 | 3,2 | 4,8 | 6* | 6 |
| **43-47** | 1,8 | 3,6 | 5,4 | 6* | 6 |
| **≥48** | 2 | 4 | 6* | 6 | 6 |

[1] *se referă la µg/kg glicopironiu*

* *Doza individuală maximă în acest interval de greutate corporală*

2.Grupe speciale de pacienți*Insuficiența hepatică*
Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică. Glicopironium bromidum este eliminat din circulația sistemică în principal prin excreție renală și nu se consideră că insuficiența hepatică are drept rezultat o creștere relevantă clinic a expunerii sistemice la Glicopironium bromidum.

*Insuficiență renală*
Dozele trebuie reduse cu 30% la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ReFG < 90 - ≥30 ml/minut/1,73 $m^2$) (vezi tabelul 2). Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/minut/1,73 $m^2$), incluzându-i pe cei cu boală renală în stadiu final care necesită dializă (vezi criterii de excludere).

**Tabelul 2. Tabel cu dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată.**

| **Greutate corporală** | **Doză nivel 1** | **Doză nivel 2** | **Doză nivel 3** | **Doză nivel 4** | **Doză nivel 5** |
|---|---|---|---|---|---|
| **kg** | **(~8,8 µg/kg)** [1] | **(~17,6 µg/kg)** [1] | **(~27,2 µg/kg)** [1] | **(~36 µg/kg)** [1] | **(~44,8 µg/kg)** [1] |
| | **ml** | **ml** | **ml** | **ml** | **ml** |
| **13-17** | 0,4 | 0,8 | 1,2 | 1,7 | 2,1* |
| **18-22** | 0,6 | 1,1 | 1,7 | 2,2 | 2,8* |
| **23-27** | 0,7 | 1,4 | 2,1 | 2,8 | 3,5* |
| **28-32** | 0,8 | 1,7 | 2,5 | 3,4 | 4,2* |
| **33-37** | 1 | 2 | 2,9 | 3,9 | 4,2* |
| **38-42** | 1,1 | 2,2 | 3,4 | 4,2* | 4,2 |
| **43-47** | 1,2 | 2,5 | 3,8 | 4,2* | 4,2 |
| **≥48** | 1,4 | 2,8 | 4,2* | 4,2 | 4,2 |

[1] *se referă la µg/kg glicopironiu*
** Doza individuală maximă în acest interval de greutate corporală*

3.Mod de administrare
Numai pentru administrare orală.
Administrarea concomitentă cu alimente duce la o scădere semnificativă a expunerii sistemice la medicament Medicamentul trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de sau cu cel puțin două ore după ingestia de alimente. Trebuie evitate alimentele cu conținut ridicat de grăsimi. Atunci când nevoile specifice ale copilului impun administrarea concomitentă cu alimente, administrarea medicamentului trebuie realizată în mod constat în timpul consumului de alimente.

## 4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### 4.1 Monitorizarea efectelor anticolinergice

Efectele anticolinergice, precum retenția urinară, constipația și supraîncălzirea determinată de inhibarea transpirației pot fi dependente de doză și dificil de evaluat la un copil cu dizabilități. Este necesară monitorizarea de către medici și de către persoanele care au grijă de pacienți,

Persoana care are grijă de pacient trebuie să oprească tratamentul și să solicite sfatul medicului care a prescris tratamentul în caz de:
- constipație
- retenție urinară
- pneumonie

- reacții alergice
- febră cu valori mari
- vreme foarte caldă
- modificări ale comportamentului

După evaluarea evenimentului, medicul care a prescris tratamentul va decide dacă acesta trebuie să rămână întrerupt sau poate fi continuat la o doză mai mică.

Lipsa datelor de siguranță pe termen lung
Datele de siguranță publicate nu sunt disponibile pentru durate ale tratamentului de peste 24 de săptămâni. Din cauza datelor limitate de siguranță pe termen lung disponibile și a incertitudinii legate de potențialul risc carcinogen, **durata totală a tratamentului trebuie menținută cât de scurtă posibil.** Dacă este necesar tratamentul continuu (de exemplu într-un cadru paliativ) sau dacă se repetă tratamentul intermitent (de exemplu în cadrul non-paliativ, în care se tratează boala cronică) beneficiile și riscurile trebuie avute în vedere cu atenție, de la caz la caz, iar tratamentul trebuie monitorizat îndeaproape.

Tulburări cardiace
Glicopironium bromidum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, boală coronariană, aritmii cardiace și afecțiuni caracterizate prin tahicardie (inclusiv hipertiroidie, insuficiență cardiacă, intervenție chirurgicală cardiacă) din cauza posibilei creșteri a frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și tulburărilor de ritm cardiac produse ca urmare a administrării sale Persoana care are grijă de pacient trebuie instruită să măsoare pulsul în cazul în care copilul pare să nu se simtă bine și să raporteze ritmul cardiac foarte rapid sau foarte lent.

Tulburări gastro-intestinale
Antimuscarinicele precum Glicopironium bromidum trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu boli de reflux gastroesofagian, constipație preexistentă și diaree.

Afecțiuni stomatologice
Deoarece salivația redusă poate crește riscul afecțiunilor cavității bucale și al tulburărilor periodontice, este important ca pacienților să li se asigure o igienă dentară zilnică adecvată și consultații regulate pentru verificarea sănătății dentare.

Tulburări respiratorii
Glicopironium bromidum poate provoca creșterea vâscozității secrețiilor bronhice, ceea ce poate crește riscul de infecții respiratorii și pneumonie. Administrarea de Glicopironium bromidum trebuie întreruptă dacă este diagnosticată pneumonia.

Reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC)
În studiile clinice au fost raportate efecte crescute asupra SNC, inclusiv: iritabilitate, somnolență, neliniște, hiperactivitate, deficit de atenție, frustrare, schimbări ale dispoziției, izbucniri temperamentale sau comportament impulsiv, sensibilitate excesivă, sau tristețe, episoade frecvente de plâns și anxietate . Modificările comportamentale trebuie monitorizate.

Glicopironium bromidum are capacitate limitată de a penetra bariera hemato-encefalică, deşi gradul de penetrare nu este cunoscut. Este necesară prudență la copiii şi adolescenții cu barieră hemato-encefalică compromisă, de exemplu cu șunt intraventricular, tumori cerebrale, encefalită.

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

Contraindicații de administrare concomitentă

*Clorură de potasiu, doză administrată oral, sub formă farmaceutică solidă*

Glicopironium bromidum poate potența riscul de leziuni ale tractului gastro-intestinal superior asociat cu administrarea orală de clorură de potasiu sub formă farmaceutică solidă, ca urmare a prelungirii duratei tranzitului gastro-intestinal, fapt ce determină o concentrație locală mare de ioni de potasiu. A fost observată corelația cu sângerări ale tractului gastro-intestinal superior și ulcerații ale intestinului subțire, stenoză, perforație și ocluzie intestinală.

*Anticolinergice*

Administrarea concomitentă de anticolinergice poate crește riscul de reacții adverse anticolinergice. Anticolinergicele pot întârzia absorbția gastro-intestinală a altor substanțe anticolinergice administrate oral și, de asemenea, cresc riscul de reacții adverse anticolinergice.

Administrarea concomitentă va fi luată în considerare cu precauție

*Antispasmodice*

Glicopironium bromidum poate antagoniza efectele farmacologice ale substanțelor active stimulatoare ale motilității gastrointestinale, precum domperidona și metoclopramida.

*Topiramat*

Glicopironium bromidum poate potența efectele de inhibare a transpirației și hipertermie asociate cu utilizarea topiramatului, în special la copii și adolescenți.

*Antihistaminice sedative*

Antihistaminicele sedative pot avea efecte anticolinergice aditive. Poate fi necesară reducerea dozei de anticolinergic și/sau de antihistaminic.

*Neuroleptice/antipsihotice*

Pot fi potențate efectele substanțelor active precum fenotiazine, clozapină și haloperidol. Poate fi necesară reducerea dozei de anticolinergic și/sau de neuroleptic/antipsihotic.

*Relaxante ale musculaturii striate*

Utilizarea de anticolinergice după administrarea de toxină botulinică poate potența efectele anticolinergice sistemice.

*Antidepresive triciclice și IMAO*

Antidepresivele triciclice şi IMAO pot avea efecte anticolinergice aditive. Poate fi necesară reducerea dozei de anticolinergic și/sau de antidepresive triciclice și IMAO.

*Opioide*
Substanțele active precum petidina și codeina pot produce reacții adverse aditive asupra sistemului nervos central și asupra tractului gastro-intestinal și pot crește riscul de constipație severă sau de ileus paralitic și deprimare a SNC. Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, pacienții trebuie monitorizați pentru deprimarea SNC și constipație excesivă sau prelungită.

*Corticosteroizi*
Glaucomul indus de corticosteroizi poate apărea în cazul administrării de corticosteroizi prin utilizare topică, inhalare, administrare orală sau intravenoasă. Utilizarea concomitentă poate duce la creșterea presiunii intraoculare prin intermediul unui mecanism cu unghi deschis sau închis.

Altele
Medicamentele cu proprietăți anticolinergice (de exemplu antihistaminice, antidepresive) pot produce efecte parasimpatolitice cumulative, inclusiv xerostomie, retenție urinară, constipație și confuzie, precum și un risc crescut de sindrom anticolinergic.

**4.3 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**
Adolescente aflate la vârsta fertilă
Trebuie avută în vedere contracepția eficace înainte de a trata adolescentele aflate la vârstă fertilă, dacă este cazul.

Sarcina
Nu există date privind utilizarea Sialanar la femeile gravide. Pentru Glicopironium bromidum, evaluarea criteriilor cu privire la funcția de reproducere este limitată

Alăptarea
Nu a putut fi determinată siguranța utilizării în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Sialanar asupra fertilității masculine sau feminine. Performanța de reproducere la șobolanii cărora li s-a administrat Glicopironium bromidum arată scăderea ratei de concepție și a ratei de supraviețuire după înțărcare. Nu există suficiente date publice pentru evaluarea adecvată a efectelor asupra aparatului reproductiv la adulții tineri.

**4.4 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**
Sialanar are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Efectele anticolinergice ale Glicopironium bromidum pot provoca vedere încețoșată, amețeală și alte efecte care pot afecta capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini calificate, precum condusul vehiculelor, mersul pe bicicletă sau folosirea utilajelor. Reacțiile adverse se intensifică odată cu creșterea dozelor.

**4.5 Reacții adverse**
Rezumatul profilului de siguranță
Reacțiile adverse sunt frecvente în cazul administrării Glicopironium bromidum, din cauza efectelor sale anticolinergice farmacodinamice cunoscute. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reprezentate de

xerostomie (11%), constipație (20%), diaree (18%), vărsături (18%), retenție urinară (15%), hiperemie facială (11%) și congestie nazală (11%).
Reacțiile adverse sunt mai frecvente la doze mai mari și în cazul utilizării prelungite.

Descrierea reacțiilor adverse selectate
*Retenție urinară*
Retenția urinară este o reacție adversă cunoscută asociată cu medicamentele anticolinergice (15%). Tratamentul cu Glicopironium bromidum trebuie oprit până se soluționează retenția urinară.

*Pneumonie*
Pneumonia este o reacție adversă cunoscută asociată cu medicamente anticolinergice (7,9%). Tratamentul cu Glicopironium bromidum trebuie oprit până se soluționează pneumonia.

*Constipație*
Constipația este o reacție adversă cunoscută asociată cu medicamentele anticolinergice (30%). Tratamentul cu Glicopironium bromidum trebuie oprit până se soluționează constipația.

*Sistemul nervos central*
Deși Glicopironium bromidum are o capacitate limitată de a traversa bariera hematoencefalică, în studiile clinice au fost raportate efecte crescute asupra sistemului nervos central (23%). Aceste efecte trebuie discutate cu persoana care are grijă de pacient la momentele de evaluare a tratamentului și trebuie avută în vedere reducerea dozei
*Tulburări cardiace*
Glicopironium bromidum este cunoscut ca având efecte asupra frecvenței cardiace și asupra tensiunii arteriale la dozele utilizate în timpul anesteziei, deși studiile clinice efectuate la copii și adolescenți cu salivare excesivă cronică nu au indicat acest efect. La evaluarea tolerabilității trebuie luat în considerare un efect asupra sistemului cardiovascular

Lista completă a reacțiilor adverse poate fi consultată în RCP produs.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

**4.6 Supradozaj**
Simptome
Supradozajul cu Glicopironium bromidum poate duce la sindrom anticolinergic, produs de inhibarea neurotransmisiei colinergice la nivelul receptorilor muscarinici. Manifestările clinice sunt cauzate de efectele asupra SNC, asupra sistemului nervos periferic sau asupra ambelor. Manifestările comune includ hiperemia facială, uscăciunea la nivelul pielii și mucoaselor, midriaza cu pierdere a acomodării, alterarea statusului mental și febră. Manifestările suplimentare includ tahicardie sinusală, reducere a zgomotelor intestinale, ileus funcțional, retenție urinară, hipertensiune arterială, tremurat și convulsii mioclonice.

Abordare terapeutică

Pacienții care prezintă toxicitate anticolinergică trebuie transportați la cea mai apropiată unitate de primire urgențe, cu dotări de terapie intensivă avansată. Decontaminarea gastrointestinală pre-spitalizare cu cărbune activat nu este recomandată din cauza potențialului de somnolență și convulsii și a riscului rezultat de aspirație pulmonară. La spital se poate administra cărbune activat dacă pot fi protejate adecvat căile respiratorii ale pacientului. Este recomandată administrarea de salicilat de fizostigmină în caz de tahiaritmie însoțită de dezechilibru hemodinamic, convulsii refractare la tratament, agitație severă sau psihoză.

Pacienții și/sau părinții/persoanele care au grijă de pacient trebuie consiliați pentru a se asigura faptul că se administrează doza corectă de fiecare dată, pentru a evita consecințele nocive ale reacțiilor anticolinergice la Glicopironium bromidum observate în cazul erorilor de administrare a dozelor sau al supradozajului.

**4.7 Evaluarea eficacității**: reducerea severității sialoreei cu minim 2 puncte pe scala mTDS cu efecte secundare minime sau tolerabile este considerat un răspuns favorabil si va fi evaluat la cel puțin 1 lună de doză stabilă, si cel mult 3luni de la inițierea tratamentului precum si la si 6 luni de tratament .
In lipsa eficacității sau în cazul unor efecte secundare intolerabile tratamentul se va opri.

**4.8 Durata tratamentului**

Se recomandă întreruperea tratamentului după 6 luni dacă în această perioadă nu intervin reacții adverse care impun oprirea tratamentului dar poate fi reluat la nevoie, daca sunt indeplinite criteriile de includere în tratament.

**IV. Medici prescriptori**

Medici cu specialitatea neurologie pediatrică cu experiență in monitorizarea bolilor neurologice cronice.

**Anexa 1**

**Scala mTDS ( scala Teacher modificata pentru salivație)[Mier 2000] de severitate a salivației**

1. Uscat , nu salivează excesiv
2. Ușoară, doar buzele se umezesc ocazional
3. Ușoară, doar buzele se umezesc dar frecvent
4. Moderată, se uda buzele și bărbia ocazional
5. Moderată, se uda buzele și bărbia, frecvent
6. Severă astfel încât udă hainele ocazional
7. Severă, astfel udă hainele frecvent
8. Profuză, astfel încât udă hainele, mâinile și obiectele ocazional
9. Profuză, astfel încât udă hainele, mâinile și obiectele frecvent

**23. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 396 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 397, cod (A16AB13): DCI ASFOTAZA ALFA cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 397, cod (A16AB13): DCI ASFOTAZA ALFA**

Hipofosfatazia (HPP) este o boală sistemică metabolică rară, cu transmitere ereditară, cu risc vital (în perioada perinatală şi la sugar). HPP poate fi evolutivă şi poate avea consecințe importante pentru pacienți în orice perioadă a vieții - perinatal, la sugari, copii şi adulți. HPP este provocată de o variantă patogenă cu pierderea funcției, la nivelul genei ALP (ALPL) din ficat/os/rinichi, care codifică izoenzima TNSALP.

Deficitul funcțional al TNSALP se manifestă prin activitatea scăzută a fosfatazei alcaline (ALP) serice. Activitatea redusă a fosfatazei alcaline nespecifice din țesut duce la acumularea substraturilor sale, în principal pirofosfat anorganic şi piridoxal-5'- fosfat, aberații metabolice care explică în mare măsură caracteristicile musculo-scheletice şi sistemice ale bolii. Hipofosfatazia (HPP) este asociată cu manifestări osoase multiple, incluzând rahitism/osteomalacie, alterarea metabolismului calciului şi fosforului, tulburări ale creşterii şi mobilităţii, insuficienţă respiratorie care poate necesita ventilaţie mecanica şi convulsii care răspund la administrarea de vitamină B6.

In legatura cu HPP au fost raportate pana in prezent peste 400 de mutatii, boala putand fi transmisă atât în mod autozomal recesiv cât şi autozomal dominant. În HPP, transmiterea autozomal dominantă este mai frecventă comparativ cu cea autozomal recesivă.

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

**Asfotaza alfa este indicata pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții de toate vârstele cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii.**

**II. Criterii de includere:**

Pacienti cu diagnosticul de hipofosfatazie (HPP) stabilit prin prezenta **valorilor fosfatazei alcaline totale nespecifice (ALP) sub limita inferioara a normalului** pentru respectiva grupa de varsta si sex, **la cel putin 2 determinari, in doua ocazii diferite** si care **indeplinesc suplimentar urmatoarele criterii de diagnostic: fie 2 (DOUA) criterii MAJORE** sau **un (1) criteriu MAJOR si 2 (doua) criterii MINORE astfel:**

| | |
|---|---|
| Criteriu **OBLIGATORIU** pentru diagnosticul de HPP | Activitatea ALP scazuta in functie de varsta si sex (demostrata prin 2 sau mai multe teste separate in timp) |

| | |
|---|---|
| Criterii **MAJORE** de diagnostic pentru HPP | • varianta genei ALPL patogenă sau posibil patogenă |
| | • nivel ridicat al substraturilor (măsurarea vitaminei B6 din plasmă necesită întreruperea suplimentării cu piridoxină cu o săptămână înainte de măsurare) |
| | • pierderea non-traumatică a dentiției primare |
| | • prezența semnelor de rahitism la examinarea radiologica |

| | |
|---|---|
| Criterii **MINORE** de diagnostic pentru HPP | • dureri musculo-scheletice cronice |
| | • nefrocalcinoză |
| | • intarziere in dezvoltare |
| | • reducerea mobilitatii |
| | • statura mica |
| | • genu valgum / varum |
| | • craniosinostoză |
| | • tonus muscular redus |
| | • convulsii care răspund la administrarea de vitamina B6 |

## III. Criterii de excludere:

– hipersensibilitate severă sau cu risc vital la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
– hipersensibilitatea severă sau cu potențial de risc vital constituie o contraindicație pentru reexpunere, dacă hipersensibilitatea nu este controlabilă

## IV. Tratament

### Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere)

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări metabolice sau osoase.

**Doze**

Schema de dozaj recomandată este:

– asfotaza alfa 2 mg/kg greutate corporală administrată subcutanat de trei ori pe săptămână,
sau
– 1 mg/kg greutate corporală administrat subcutanat, de șase ori pe săptămână.

**Doza maximă** recomandată de asfotaza alfa este de 6 mg/kg și săptămână.

***Doză omisă***

Dacă se omite o doză de asfotaza alfa, nu trebuie injectată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Consultați diagrama de administrare a dozelor de mai jos pentru mai multe detalii.

| **Greutate corporală (kg)** | **Dacă se administrează injecția de 3 ori pe săptămână** | | | **Dacă se administrează injecția de 6 ori pe săptămână** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Doză de injectat** | **Volum de injectat** | **Tip de flacon utilizat pentru injecție** | **Doză de injectat** | **Volum de injectat** | **Tip de flacon utilizat pentru injecție** |
| 3 | 6 mg | 0,15 ml | 0,3 ml | | | |
| 4 | 8 mg | 0,20 ml | 0,3 ml | | | |
| 5 | 10 mg | 0,25 ml | 0,3 ml | | | |
| 6 | 12 mg | 0,30 ml | 0,3 ml | 6 mg | 0,15 ml | 0,3 ml |
| 7 | 14 mg | 0,35 ml | 0,45 ml | 7 mg | 0,18 ml | 0,3 ml |
| 8 | 16 mg | 0,40 ml | 0,45 ml | 8 mg | 0,20 ml | 0,3 ml |
| 9 | 18 mg | 0,45 ml | 0,45 ml | 9 mg | 0,23 ml | 0,3 ml |
| 10 | 20 mg | 0,50 ml | 0,7 ml | 10 mg | 0,25 ml | 0,3 ml |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 22 mg | 0,55 ml | 0,7 ml | 11 mg | 0,28 ml | 0,3 ml |
| 12 | 24 mg | 0,60 ml | 0,7 ml | 12 mg | 0,30 ml | 0,3 ml |
| 13 | 26 mg | 0,65 ml | 0,7 ml | 13 mg | 0,33 ml | 0,45 ml |
| 14 | 28 mg | 0,70 ml | 0,7 ml | 14 mg | 0,35 ml | 0,45 ml |
| 15 | 30 mg | 0,75 ml | 1 ml | 15 mg | 0,38 ml | 0,45 ml |
| 16 | 32 mg | 0,80 ml | 1 ml | 16 mg | 0,40 ml | 0,45 ml |
| 17 | 34 mg | 0,85 ml | 1 ml | 17 mg | 0,43 ml | 0,45 ml |
| 18 | 36 mg | 0,90 ml | 1 ml | 18 mg | 0,45 ml | 0,45 ml |
| 19 | 38 mg | 0,95 ml | 1 ml | 19 mg | 0,48 ml | 0,7 ml |
| 20 | 40 mg | 1,00 ml | 1 ml | 20 mg | 0,50 ml | 0,7 ml |
| 25 | 50 mg | 0,50 ml | 0,8 ml | 25 mg | 0,63 ml | 0,7 ml |
| 30 | 60 mg | 0,60 ml | 0,8 ml | 30 mg | 0,75 ml | 1 ml |
| 35 | 70 mg | 0,70 ml | 0,8 ml | 35 mg | 0,88 ml | 1 ml |
| 40 | 80 mg | 0,80 ml | 0,8 ml | 40 mg | 1,00 ml | 1 ml |
| 50 | | | | 50 mg | 0,50 ml | 0,8 ml |
| 60 | | | | 60 mg | 0,60 ml | 0,8 ml |
| 70 | | | | 70 mg | 0,70 ml | 0,8 ml |
| 80 | | | | 80 mg | 0,80 ml | 0,8 ml |
| 90 | | | | 90 mg | 0,90 ml | 0,8 ml (x2) |
| 100 | | | | 100 mg | 1,00 ml | 0,8 ml (x2) |

**Mod de administrare**

Asfotase alfa este destinata numai pentru uz subcutanat. Nu este destinat apentru injecție intravenoasă sau intramusculară.

Volumul maxim de medicament nu trebuie să depășească 1 ml per injecție. Dacă este necesar mai mult de 1 ml, se pot administra mai multe injecții în același timp.

Trebuie administrat utilizând seringi de unică folosință și ace pentru injecție. Seringile trebuie să aibă un volum suficient de mic pentru ca doza prescrisă să poată fi extrasă din flacon cu precizie rezonabilă.

Locurile de injectare trebuie rotate și monitorizate cu atenție în vederea identificării semnelor de reacții adverse posibile.

Administrarea de asfotaza alfa poate duce la reacții la locul de injectare (inclusiv, dar fără a se limita la acestea, eritem, erupție cutanată tranzitorie, modificări de culoare, prurit, durere, papule, noduli, atrofie), definite ca orice eveniment advers corelat, apărut în timpul injectării sau până la sfârșitul zilei în care s-a administrat injecția.

Rotația locurilor de injectare poate facilita reducerea la minimum a acestor reacții.

În cazul oricărui pacient care prezintă reacții severe la locul de injectare, administrarea trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical adecvat.

Pacienții își pot auto-administra injecția numai după ce au fost instruiți în mod adecvat cu privire la procedurile de administrare.

**<u>Grupe speciale de pacienți</u>**

*Pacienți adulți*

Farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța asfotaza alfa au fost studiate la pacienți cu hipofosfatazie cu vârsta > 18 ani. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu hipofosfatazie cu debut în copilărie.

*Vârstnici*
Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții vârstnici nu au fost stabilite și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

*Insuficiență renală*
Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții cu insuficiență renală nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

*Insuficiență hepatică*
Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Trasabilitate*
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

*Hipersensibilitate*
La pacienții tratați cu asfotaza alfa s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv semne și simptome concordante cu anafilaxia. Aceste simptome au inclus respirație dificilă, senzație de sufocare, edem periorbital și amețeli. Reacțiile au apărut în decurs de câteva minute după administrarea subcutanată a asfotaza alfa și pot apărea la pacienții cărora li se administrează tratament pe o perioadă mai mare de 1 an. Alte reacții de hipersensibilitate au inclus vărsături, greață, febră, cefalee, bufeuri, iritabilitate, frisoane, eritem cutanat, erupție cutanată tranzitorie, prurit și hipoestezie orală. Dacă apar asemenea reacții, se recomandă oprirea imediată a tratamentului și începerea administrării tratamentului medical corespunzător. Trebuie respectate standardele medicale curente privind tratamentul de urgență.

Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile readministrării asfotaza alfa pentru fiecare pacient, în urma apariției unei reacții severe, având în vedere și alți factori care pot contribui la riscul de apariție a unei reacții de hipersensibilitate, cum sunt infecția concomitentă și/sau utilizarea antibioticelor. Dacă se ia decizia de a readministra medicamentul, reexpunerea trebuie efectuată sub supraveghere medicală și se poate lua în considerare utilizarea medicației prealabile adecvate. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea recurenței semnelor și simptomelor de reacție de hipersensibilitate severă.

Necesitatea supravegherii în cazul administrărilor ulterioare și necesitatea tratamentului de urgență pentru îngrijirea la domiciliu trebuie lăsate la discreția medicului curant.

Hipersensibilitatea severă sau cu potențial de risc vital constituie o contraindicație pentru reexpunere, dacă hipersensibilitatea nu este controlabilă.

*Lipodistrofie*
A fost raportată lipodistrofie localizată, inclusiv lipoatrofie și lipohipertrofie, la locurile de injectare, după câteva luni. Pacienților li se recomandă să urmeze tehnica de injectare corespunzătoare și să alterneze locurile de injectare.

*Craniosinostoză*
În cadrul studiilor clinice cu asfotaza alfa, au fost raportate evenimente adverse de craniosinostoză (asociată cu hipertensiune intracraniană), inclusiv agravarea craniosinostozei preexistente și apariția malformației Arnold-Chiari, la pacienți cu hipofosfatazie și vârstă < 5 ani. La pacienții cu hipofosfatazie și vârstă sub 5 ani se recomandă monitorizarea periodică (incluzând examenul fundului de ochi în vederea identificării semnelor de edem papilar) și intervenția terapeutică promptă în cazul apariției hipertensiunii intracraniene.

*Calcifiere ectopică*
În cadrul studiilor clinice au fost raportate calcifiere oftalmică (conjunctivală și corneană) și nefrocalcinoză. Nu există date suficiente pentru a stabili o relație cauzală între expunerea la asfotaza alfa și calcifierea ectopică. La pacienții cu hipofosfatazie se recomandă efectuarea inițială și periodică a examinării oftalmologice și a ecografiei renale.

*Concentrațiile serice de parathormon și calciu*
Concentrațiile serice de parathormon pot crește îndeosebi în primele 12 săptămâni de tratament. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de parathormon și calciu la pacienții tratați cu asfotaza alfa. Pot fi necesare suplimente de calciu și vitamina D cu administrare orală.

*Creștere ponderală disproporționată*
Pacienții pot prezenta creștere ponderală disproporționată. Se recomandă monitorizarea dietei.

*Sarcina*
Există informații insuficiente cu privire la utilizarea asfotaza alfa la femeile gravide.
Asfotaza alfa nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

*Alăptarea*
Există informații insuficiente cu privire la excreția asfotaza alfa în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu asfotaza alfa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

*Fertilitatea*
S-au efectuat studii preclinice privind fertilitatea și acestea nu au evidențiat efecte asupra fertilității și dezvoltării embriofetale.

**V. Monitorizarea tratamentului**
In timpul terapiei de substituție enzimatică este necesară monitorizarea eficacității și siguranței.
Se vor avea in vedere efectuarea periodică a:
- Testelor biochimice
- Radiografiilor osoase
- Testelor funcției respiratorii
- Evaluării creșterii
- Evaluării durerii și a funcției motorii
- Evaluării calității vieții
- Examinărilor dentare
- Evaluării prezenței calcificării ectopice in funcție de varstă

Monitorizarea tratamentului implică o abordare specializată, multidisciplinară, axată pe vindecarea defectelor la nivelul scheletului, restabilirea echilibrului metabolic și siguranța sistemică.

**1. Monitorizarea eficacității**

Scopul este de a urmări îmbunătățirea mineralizării și a mobilitatii.

- **Evaluarea radiografică**: radiografii periodice (încheietura mâinii și genunchiul) pentru a evalua vindecarea rahitismului. Scala RGI-C este standardul clinic pentru cuantificarea acestor modificări.
- **Creștere și dezvoltare**: monitorizarea strictă a înălțimii/lungimii, greutății și circumferinței capului (la sugari) folosind grafice de creștere specifice HPP sau standardizate.
- **Evaluarea regulată a forței musculare și a mobilității**. Instrumentele comune includ testul de mers pe jos de 6 minute (6MWT) pentru pacienții mai în vârstă și scalele Bayley-III pentru sugari.
- **Starea respiratorie**: Pentru HPP cu debut neonatal, monitorizarea reducerii dependenței de ventilator sau a necesarului de oxigen suplimentar.

**2. Siguranță și monitorizarea parametrilor de laborator**

Deoarece asfotaza alfa înlocuiește o enzimă sistemică, trebuie monitorizate mai multe sisteme de organe.

- **Markeri metabolici**: Testarea regulată a calciului, fosfatului, vitaminei D și PTH.
- **Calcifiere ectopică**:
  - Examinări oftalmologice: examinări periodice cu lampa cu fantă pentru a detecta calcifierea conjunctivală sau corneană.
  - Ecografie renală: imagistică regulată pentru monitorizarea nefrocalcinozei (pietre la rinichi/calcifiere).
- **Craniosinostoză**: monitorizarea clinică a formei craniului și a presiunii intracraniene.
- **Reacții la locul injectării**: verificarea lipohipertrofiei sau atrofiei; rotirea locurilor de injectare este obligatorie pentru a menține absorbția.

**3. Notă critică privind determinarile de laborator**

- Nivelurile fosfatazei alcaline (ALP): Odată ce tratamentul începe, nivelurile serice ale ALP vor apărea extrem de ridicate (adesea >5.000 U/L), deoarece testul măsoară medicamentul injectat. Aceste valori nu indică toxicitate și nu pot fi utilizate pentru ajustarea dozei.

**4. Imunogenitate**

- Testarea anticorpilor: Dacă un pacient prezintă o ”pierdere bruscă a răspunsului” (de exemplu, agravarea semnelor radiologice sau insuficiență de creștere), se recomandă testarea anticorpilor anti-medicament (ADA) pentru a verifica efectele neutralizante.

**VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:**

Tratamentul cu asfotaza alfa pentru hipofosfatasie (HPP) este destinat ca terapie pe termen lung.

Criteriile cheie pentru a lua în considerare întreruperea tratamentului cu asfotase alfa includ:

1. **Lipsa răspunsului clinic (non-răspuns)**
2. **Probleme scheletice persistente**: Nicio îmbunătățire
3. **Lipsa ameliorării durerii/calității vieții sau date de siguranța**

4. **Dezvoltarea de anticorpi neutralizanți** (NAbs): Ratele ridicate de NAbs la ultima evaluare au fost asociate cu lipsa de răspuns radiografic.
5. **Evenimente adverse severe**: reacții grave de hipersensibilitate sau alte evenimente adverse severe care depășesc beneficiile terapiei.

**Considerații importante privind întreruperea**

**Declin rapid**: întreruperea bruscă a tratamentului cu asfotaza alfa la adulții cu HPP, chiar și după mai mulți ani de tratament, nu este recomandată, deoarece provoacă o pierdere rapidă a îmbunătățirilor în ceea ce privește durerea, mobilitatea și calitatea vieții.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul trebuie **inițiat, continuat și supravegheat** de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări metabolice sau osoase, medici cu urmatoarele specialitati: **Endocrinologie (Pediatrie si Adulti), Reumatologie (Pediatrie si Adulti)**, **Genetica Medicala, Neonatologie, pediatrie,** preferabil in echipa multidisciplinara alaturi de alte specialitati implicate in managementul bolii pe termen lung.”

**24. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 397 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 398, cod (A16AB14): DCI SEBELIPASE ALFA cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 398, cod (A16AB14): DCI SEBELIPASE ALFA**

**Deficitul de lipază acidă lizozomală (LAL-D)** este o boală rară asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative, care afectează persoanele de la naștere și până la maturitate.
Deficitul LAL prezent la sugari este o urgență medicală, cu progresie rapidă a bolii pe o perioadă de mai multe săptămâni, de obicei letal în primele 6 luni de viață.
Deficitul LAL este o tulburare autozomal recesivă de depozitare, caracterizată printr-un defect genetic care are ca rezultat o scădere marcată sau completă a activității enzimei lipază acidă lizozomală (LAL). Activitatea deficitară a enzimei LAL are drept rezultat acumularea la nivelul lizozomilor a esterilor de colesterol și a trigliceridelor într-o varietate de populații celulare, organe și sisteme de organe, printre care hepatocitele și macrofagele. La nivelul ficatului, această acumulare duce la hepatomegalie, creștere a conținutului hepatic de grăsimi, creștere a valorilor serice ale transaminazelor care semnalizează leziuni hepatice cronice și progresie către fibroză, ciroză și complicații ale bolii hepatice în stadiu terminal. La nivelul splinei, deficitul LAL are ca rezultat splenomegalia, anemia și trombocitopenia. Acumularea de lipide în peretele intestinal duce la malabsorbție și deficit de creștere. Dislipidemia este frecventă, cu valori crescute ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (colesterol LDL) și trigliceridelor și valori scăzute ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mare (colesterol HDL), asociate cu o creștere a conținutului hepatic de grăsimi și creștere a valorilor serice ale transaminazelor. În plus față de boala hepatică, pacienții cu deficit LAL sunt expuși unui risc crescut de boli cardiovasculare și ateroscleroză accelerată.

**I. Indicații terapeutice:**
Sebelipase alfa este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele
**II. Criterii de includere si excludere a unui pacient în tratament:**

**1. Criterii de includere**
- pacienții de toate vârstele (sugari, copii, adolescenți și adulți) diagnosticați cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL-D)

**2. Criterii de excludere (reprezinta contraindicatii):**
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste

**III. Tratament**
**1. Doze si modalitatea de ajustare a dozelor (crestere, scadere, intrerupere)**
Este importantă inițierea tratamentului cât mai curând posibil după diagnosticarea deficitului LAL.

**Pacienți cu deficit LAL cu progresie rapidă care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață**
Doza inițială recomandată la sugarii (cu vârsta < 6 luni) care prezintă deficit LAL cu progresie rapidă este fie de **1 mg/kg, fie de 3 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână**,

în funcție de starea clinică a pacientului. Trebuie luată în considerare o doză inițială crescută de 3 mg/kg în funcție de severitatea bolii și progresia rapidă a bolii.

Trebuie luate în considerare creșteri ale dozei pe baza răspunsului suboptim la criteriile clinice și biochimice inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă (în special, circumferința mediană a brațului, CMB), afectare a parametrilor biochimici (de exemplu, transaminaze hepatice, feritină, proteina C reactivă și parametri de coagulare), persistența sau agravarea organomegaliei, creșterea frecvenței infecțiilor intercurente și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale se poate lua în considerare o creștere suplimentară a dozei la maximum 5 mg/kg în cazul unui răspuns clinic suboptim persistent.

Ajustări suplimentare ale dozei, precum o reducere a dozei sau o prelungire a intervalului de administrare a dozelor, se pot face de la caz la caz, pe baza atingerii și menținerii obiectivelor terapeutice. Nu au fost studiate doze mai mari de 7,5 mg/kg.

**Pacienți copii, adolescenți și adulți cu deficit LAL**
Doza recomandată la copiii și adulții care nu prezintă deficit LAL cu progresie rapidă până la vârsta de 6 luni este de **1 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni**.
Trebuie luată în considerare creșterea dozei la 3 mg/kg o dată la două săptămâni, în funcție de răspunsul suboptim la criteriile biochimice, inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă, persistența sau afectarea parametrilor biochimici, de exemplu, parametri ai afectării hepatice (ALT, AST), parametri ai metabolismului lipidic (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, trigliceride), persistența sau agravarea organomegaliei și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale).

**2. Mod de administrare:**
Sebelipase alfa se administrează numai pe cale intravenoasă (i.v.).
Volumul total al perfuziei trebuie administrat într-un interval de aproximativ 2 ore. După ce este stabilită tolerabilitatea pacientului, poate fi luată în considerare o durată de administrare a perfuziei de 1 oră pentru acei pacienți cărora li se administrează doza de 1mg/kg. Perioada de perfuzare poate fi prelungită în cazul creșterii dozei**.**

Fiecare flacon de sebelipase alfa este destinat exclusiv unei singure utilizări si rebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg /ml (0,9%), utilizând o tehnică aseptică.

Soluția diluată trebuie administrată pacienților cu ajutorul unui set de perfuzie cu legare redusă a proteinelor, echipat cu filtru în linie, de 0,2 μm, cu o suprafață mai mare de 4,5 cm2, după cum este disponibil, pentru a evita ocluzia filtrului.

**Pregătirea perfuziei cu sebelipase alfa:**
Trebuie utilizată tehnica aseptică.
Se va face conform următoarelor etape:
a. Trebuie stabilit numărul de flacoane de sebelipase alfa (fiecare flacon de 10 ml conține sebelipase alfa 20 mg, respectiv fiecare ml de concentrat conține sebelipase alfa 2 mg), care urmează să fie diluate pentru perfuzie, în funcție de greutatea pacientului și de doza prescrisă.

b. Se recomandă aducerea flacoanelor de sebelipase alfa la o temperatură cuprinsă între 15°C şi 25°C înainte de diluare, pentru a reduce la minimum potențialul de formare a particulelor proteice de sebelipase alfa în soluție. Flacoanele nu trebuie lăsate afară din frigider mai mult de 24 de ore înainte de diluarea pentru perfuzie. Flacoanele nu trebuie congelate, încălzite sau expuse la microunde și trebuie protejate de lumină.
c. Flacoanele nu trebuie agitate. Înainte de diluare, concentratul din flacoane trebuie inspectat vizual; concentratul trebuie să fie transparent până la ușor opalescent, incolor până la ușor colorat (galben). Din cauza naturii proteice a medicamentului, în concentratul din flacon poate fi prezentă flocularea ușoară (de exemplu fibre translucide subțiri), acesta fiind acceptabil pentru utilizare.
d. Nu utilizați dacă concentratul este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
e. Din fiecare flacon trebuie extras încet până la 10 ml de concentrat și diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Tabelul de mai jos mentioneaza volumul total de perfuzie recomandat în funcție de intervalul de greutate. Soluția trebuie amestecată ușor și nu trebuie agitată.

| **Interval de greutate (kg)** | **doza de 1 mg/kg** | **doza de 3 mg/kg** | **doza de 5 mg/kg**** |
|---|---|---|---|
| | **Volumul total de perfuzie (ml)** | **Volumul total de perfuzie (ml)** | **Volumul total de perfuzie (ml)** |
| 1-2,9 | 4 | 8 | 12 |
| 3-5,9 | 6 | 12 | 20 |
| 6-10,9 | 10 | 25 | 50 |
| 11-24,9 | 25 | 50 | 150 |
| 25-49,9 | 50 | 100 | 250 |
| 50-99,9 | 100 | 250 | 500 |
| 100-120,9 | 250 | 500 | 600 |

** Volumul de perfuzie trebuie să se bazeze pe doza prescrisă și trebuie să fie preparat la o concentrație finală de 0,1-1,5 mg/ml sebelipase alfa.*
*** Pentru pacienții cu deficit LAL care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață și care nu obțin un răspuns clinic optim cu o doză de 3 mg/kg.*

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru până la 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C.
Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare după deschidere înaintea utilizării sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C.

**3. Grupe speciale de pacienți**

*Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa.

*Insuficiență hepatică*
Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa.

*Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)*
Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.

*Pacienți supraponderali*
Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții supraponderali nu au fost evaluate în detaliu și, de aceea, nu se pot face în prezent recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.

*Copii și adolescenți*
Administrarea sebelipase alfa la sugarii cu insuficiență multiplă de organ confirmată se va face conform recomandărilor medicului curant.

**4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**
Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie
S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, la pacienții tratați cu sebelipase alfa; Prin urmare, trebuie să fie imediat disponibilă asistență medicală adecvată atunci când se administrează sebelipase alfa. În cazul apariției reacțiilor severe, perfuzia cu sebelipase alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile re-administrării sebelipase alfa în urma unei reacții severe.

După prima perfuzie cu sebelipase alfa, inclusiv prima perfuzie după o creștere a dozei, pacienții trebuie ținuți sub observație timp de 1 oră, pentru monitorizarea oricăror semne sau simptome de anafilaxie sau reacție severă de hipersensibilitate.

Măsurile recomandate în cazul reacțiilor de hipersensibilitate pot include întreruperea temporară a perfuziei, scăderea vitezei de perfuzare și/sau tratamentul cu antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Pentru pacienții care au prezentat reacții alergice în timpul perfuziei, se recomandă prudență la re-administrare. În cazul în care este întreruptă, perfuzia poate fi reluată cu o viteză mai scăzută, crescându-se apoi viteza treptat, în funcție de gradul de tolerabilitate. Tratamentul prealabil cu antipiretice și/sau antihistaminice poate preveni reacțiile ulterioare în cazurile care au necesitat tratament simptomatic.

În cazurile de reacții severe la perfuzie și în cazurile în care efectul este absent sau în cazul pierderii efectului, se recomandă testarea pacienților pentru prezența anticorpilor.

Acest medicament poate conține urme de proteine din ou. Pacienții cu alergii cunoscute la ou au fost excluși din studiile clinic.

Sarcina
Datele provenite din utilizarea sebelipase alfa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea sebelipase alfa în timpul sarcinii.

Alăptarea
Nu există date din studii la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă sebelipase alfa se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu sebelipase alfa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind efectele sebelipase alfa asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat nicio dovadă de afectare a fertilității

**IV. Contraindicații**
Hipersensibilitate care pune în pericol viața (reacție anafilactică):
- fie la substanța activă în cazul eșecului tentativelor de reluare a administrării sau
- fie la ouă sau la oricare dintre excipienți (acid citric monohidrat, albumină serică umană apă pentru preparate injectabile)

**V. Monitorizarea tratamentului**
Monitorizarea tratamentului pentru terapia de substituție enzimatică (ERT) cu sebelipase alfa în LAL-D se concentrează pe:
- evaluarea funcției hepatice,
- a profilurilor lipidice,
- a creșterii (la copii) și
- a siguranței, necesitând de obicei o monitorizare intensivă la fiecare 3 luni în primul an, apoi la fiecare 6-12 luni.

Indicatorii cheie include:
- normalizarea alanin aminotransferazei (ALT) și
- aspartat aminotransferazei (AST),
- îmbunătățirea nivelurilor de lipide și
- reducerea hepatomegaliei.

Principii cheie de monitorizare pentru LAL-D (Sebelipase Alfa):
**Frecvență**: evaluare cuprinzătoare la fiecare 3 luni în primul an, urmată de evaluări la fiecare 6-12 luni atât pentru copii, cât și pentru adulți.

**Evaluarea hepatică**: Monitorizați testele funcționale hepatice (ALT, AST, GGT, albumină) pentru a evalua stabilizarea sau reversibilitatea fibrozei/steatozei. Se recomandă efectuarea anuală a unor investigații imagistice (ecografie, FibroScan) pentru a evalua volumul hepatic și fibroza.

**Panel cardiovascular și lipidic**: evaluareav profilului lipidic în stare de repaus alimentar (colesterol total, LDL, HDL, trigliceride) la fiecare 3 luni inițial, apoi la fiecare 6-12 luni.

**Creștere și nutriție (copii)**: monitorizarea strictă a greutății și înălțimii/lungimii la fiecare vizită pentru a asigura o creștere adecvată.

**Siguranță și anticorpi**: monitorizați reacțiile asociate perfuziei, în special în primele câteva luni. Testarea anticorpilor anti-medicament (ADA) trebuie efectuată dacă apar reacții adverse, deoarece acestea pot afecta eficacitatea.

**Măsuri de susținere**: respectarea continuă a unei diete sărace în grăsimi și monitorizarea simptomelor gastrointestinale (de exemplu, malabsorbție).
Aceste principii au scopul de a asigura că terapia gestionează în mod eficient inflamația sistemică și previne progresia bolii atât în formele infantile, cât și în cele cu debut tardiv ale LAL-D.

**VI. Criterii de intrerupere**
Întreruperea terapiei de substituție enzimatică (ERT) pentru deficitul de lipază acidă lizozomală (LAL-D) cu sebelipase alfa este, în general, luată în considerare numai în cazurile de insuficiență multiorganică ireversibilă în stadiu terminal, comorbidități severe în care riscurile depășesc beneficiile sau dacă a avut loc un transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) reușit. Deciziile sunt luate de specialiști de la caz la caz.

Criterii cheie pentru întreruperea sau reevaluarea ERT:
- **Boală în stadiu avansat/lipsa răspunsului**: Manifestări severe, în stadiu terminal (de exemplu, insuficiență multiorganică ireversibilă) în care este puțin probabil ca pacientul să obțină beneficii suplimentare.
- **Post-transplant**: Pentru pacienții care au beneficiat de un transplant de cellule stem hematopoetice (HSCT), datele indică faptul că ERT poate fi redusă treptat și oprită în aproximativ 24-36 de luni după transplant.
- **Comorbidități semnificative**: Dezvoltarea altor afecțiuni grave care depășesc beneficiile continuării tratamentului.

În cazuri foarte grave (boala Wolman), dacă sugarul nu răspunde la tratament, se poate discuta despre întreruperea acestuia, deși, de obicei, **tratamentul este pe toată durata vieții pentru pacienții care răspund la tratament**.
Decizia de a întrerupe tratamentul trebuie să fie întotdeauna o decizie comună între medicul specialist și pacient sau apartinatorii / îngrijitorii acestuia.

**VIII. Prescriptori**
Tratamentul trebuie initiat si supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în îngrijirea pacienților cu deficit LAL, alte tulburări metabolice sau boli hepatice cornice, in principiu de specialisti din urmatoarele specialitati medicale: **Gastroenterologie (copii si adulti)**, **Genetica Medicala**, **Neonatologie**, **Pediatrie**, **Cardiologie**, **Diabet Zaharat, Nutritie si Boli Metabolice**, preferabil in echipa multidisciplinara, alaturi de alte specialitati implicate in managementul bolii pe termen lung.”

**25. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 398 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 399, cod (A16AB20): DCI PEGUNIGALSIDASUM ALFA cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 399, cod (A16AB20): DCI PEGUNIGALSIDASUM ALFA**

Boala Fabry este cauzată de mutații ale genei GLA, care duc la deficitul enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (α-Gal A). Această enzimă are un rol esențial în metabolizarea glicosfingolipidelor, în special GL-3 și lyso-Gb3. Scăderea activității α-Gal A determină acumularea progresivă a acestor substanțe în diferite organe și țesuturi, ceea ce conduce în timp la apariția manifestărilor clinice caracteristice bolii Fabry.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică**

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

- Renale: proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- Cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- Neurologice: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- Gastrointestinale: crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
- ORL: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij
- Pulmonare: tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
- Cutanate: angiokeratoame;
- Oculare: opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vasculare retininene;
- Osoase: osteopenie, osteoporoză.

**2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:**

- Subiecţi de sex masculin: nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.
- Subiecţi de sex feminin: nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**3. Indicaţiile terapiei cu Pegunigalsidasum Alfa în boala Fabry: (fac obiectul unui contract cost volum)**

Pegunigalsidasum Alfa (PA) este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază).

Substanța activă este Pegunigalsidasum Alfa. PA este o formă recombinantă peghilată de α-galactozidază-A umană. Secvența de aminoacizi a formei recombinante este similară cu enzima umană naturală. PA suplimentează sau înlocuiește α-galactozidaza-A, enzima care catalizează hidroliza fragmentelor α-galactozilice terminale ale oligozaharidelor și polizaharidelor din lizozom, reducând cantitatea de acumulare de globotriaosilceramidă (Gb3) și globotriaozilsilsfingozină (Lizo-Gb3).

**4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică cu PA:** ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry

**II. Schema de tratament prin substituţie enzimatică cu pa la pacienţii adulți cu BOALĂ FABRY**

Doza recomandată de PA este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni. PA nu trebuie perfuzat pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. După preparare, soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă și filtrată printr-un filtru în linie de 0,2 μm cu legare scăzută a proteinelor. Pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea eventualelor reacții asociate perfuziei (RAP) timp de două ore după perfuzie.

Tratamentul poate fi administrat, de asemenea, în doză de 2 mg/kg o dată la patru săptămâni la pacienții controlați cu un tratament cu terapii de substituție enzimatică (TSE).

Se poate recomanda tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau corticosteroizi la pacienții care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la PA sau la alte terapii de substituție enzimatică (TSE)

- *Viteza de perfuzare și durata perfuziei*

Tabelul 1: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a PA 1 mg/kg la 2 săptămâni

| ***Perfuzie inițială 1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni*** | | | |
|---|---|---|---|
| **Greutate corporală (kg)** | **Volum total (ml)** | **Durata perfuziei** | **Viteza de perfuzare*** |
| până la 70 | 150 ml | nu mai puțin de 3 ore | 0,83 ml/min (50 ml/h) |
| 70-100 | 250 ml | nu mai puțin de 3 ore | 1,39 ml/min (83,33 ml/h) |
| >100 | 500 ml | nu mai puțin de 3 ore | 2,78 ml/min (166,67 ml/h) |
| ***Perfuzie de întreținere***<br>Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială. | | | |
| ***1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni*** | | | |
| **Greutate corporală (kg)** | **Volum total (ml)** | **Durata perfuziei** | **Viteza de perfuzare*** |
| până la 70 | 150 ml | nu mai puțin de 1,5 ore | 1,68 ml/min (100 ml/h) |
| 70-100 | 250 ml | nu mai puțin de 1,5 ore | 2,78 ml/min (166,67 ml/h) |
| >100 | 500 ml | nu mai puțin de 1,5 ore | 5,56 ml/min (333,33 ml/h) |

* viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie

Tabelul 2: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni

| ***Perfuzie inițială 2 mg/kg greutate corporală o dată la 4 săptămâni*** | | | |
|---|---|---|---|
| **Greutate corporală (kg)** | **Volum total (ml)** | **Durata perfuziei** | **Viteza de perfuzare*** |
| <70 | 150 ml | ≥4,5 ore | 0,56 ml/min (33,33 ml/h) |
| 70-100 | 250 ml | ≥4,5 ore | 0,93 ml/min (55,56 ml/h) |
| >100 | 500 ml | ≥6 ore | 1,39 ml/min (83,33 ml/h) |
| ***Perfuzie de întreținere***<br>Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială. | | | |
| ***2 mg/kg o dată la 4 săptămâni*** | | | |
| **Greutate corporală (kg)** | **Volum total (ml)** | **Durata perfuziei** | **Viteza de perfuzare*** |
| <70 | 150 ml | ≥2 ore | 1,25 ml/min (75 ml/h) |
| 70-100 | 250 ml | ≥2 ore | 2,08 ml/min (125 ml/h) |
| >100 | 500 ml | ≥3 ore | 2,78 ml/min (166,67 ml/h) |

* viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie

- *Pacienți care fac conversia de la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Beta*
  Pentru primele 3 luni (6 perfuzii) de tratament cu PA, schema pre-tratament trebuie păstrată, efectuându-se o încetare treptată a pre-tratamentului în funcție de tolerabilitatea corespunzătoare a pacienților.

- *Grupe speciale de pacienți Insuficiență renală sau hepatică*
  Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

- *Vârstnici (cu vârsta ≥65 ani)*
  Siguranța și eficacitatea PA la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind scheme de administrare alternative la acești pacienți. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu aceeași doză ca și alți pacienți adulți.

- *Copii și adolescenți*
  Siguranța și eficacitateaPA la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Durata tratamentului cu PA este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

**III. Criterii de excludere din tratamentul cu PA**

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu BOALA FABRY la iniţierea şi pe parcursul terapiei de substituţie enzimatică cu PA**

| Evaluare | Obiective, criterii și mijloace | Periodicitatea evaluării, Recomandări |
|---|---|---|
| Generală | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic | Inițial<br>Inițial<br>Inițial<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie / creatininurie din probă random | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Rata filtrarii glomerulare (Clearance creatinina) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Dializă, transplant (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială ECG, echocardiografie | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 luni la pacienti ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) |
| | Monotorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
| | Aritmii (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Angor (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Infarct miocardic (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |

| | | |
|---|---|---|
| | Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică | Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Toleranța la căldură/frig<br>Durere cronică/acută (da/nu), tratament<br>Depresie (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24-36 luni*) |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma | Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24-36 luni*) |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezență, evoluție) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Fumat (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni |
| | Spirometrie | Inițial, anual dacă este anormală, daca este normala la fiecare 24-36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | Inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene |
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | Inițial, anual |
| | Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.) | Inițial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici | Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la initierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea vieții | Chestionar "Inventar sumar al durerii"<br>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) C | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Efecte adverse ale terapiei | | Monitorizare continuă |

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

Monitorizarea tratamentului pentru pacienții care trec la tratamentul cu Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni:

Pentru pacienții care trec la tratamentul cu Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni, trebuie instituită monitorizarea regulată (de exemplu: după 3, 6, 12, 18 și 24 de luni). Monitorizarea trebuie să includă cel puțin evaluarea lizo-Gb3, a parametrilor renali (RFGe, proteinurie), cardiaci (LVMI, NT-proBNP, troponină sau ECG) și biochimici. O modificare a oricărui parametru individual trebuie

interpretată în contextul stării clinice generale a pacientului, iar o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic trebuie să determine reevaluarea schemei de tratament.

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

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

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

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatile nefrologie, cardiologie, genetica medicala, neurologie, medicina interna, pediatrie.”

**26. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 399 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 400, cod (A05AX04): DCI MARALIXIBATUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 400, cod (A05AX04): DCI MARALIXIBATUM**

**Definiție**

Sindromul Alagille este o boală genetică rară, autozomal dominantă, multisistemică, cauzată de mutații în genele JAG1 (90% din cazuri) sau NOTCH2 (1-2% din cazuri). Sindromul Alagille afectează multiple organe și sisteme, fiind caracterizat prin colestază cronică secundară paucității ductelor biliare intrahepatice, dismorfism craniofacial caracteristic, anomalii oculare (embriotoxon posterior), malformații scheletale (vertebre în aripi de fluture), anomalii cardiace (stenoză pulmonară periferică, tetralogie Fallot  defect de sept ventricular, defect de sept atrial, stenoza aortică și coarctație de aorta), afectare renală și vasculară (anevrisme, sindrom Moya-Moya, anomalii artere cerebrale, anomalii reno-vasculare, sindromul aortei medii).

Colestaza în sindromul Alagille determină acumularea de acizi biliari serici, ducând la prurit sever, intractabil, debilitant, icter, xantoame, retard de creștere, deficite de vitamine liposolubile (A, D, E, K), degradare progresivă a funcției hepatice. Pruritul reprezintă simptomul cel mai debilitant, putând conduce la automutilare, cicatrici, deprivare de somn, tulburări de dispoziție și afectare severă a calității vieții pacientului și familiei.

Diagnosticul clinic se stabilește când sunt prezente cel puțin 3 dintre cele 5 criterii majore:

1. Colestază cronică, secundară paucității ductelor biliare interlobulare
2. Dismorfism craniofacial caracteristic (facies triunghiular: frunte proeminentă, ochi adânciți în orbite, hipertelorism moderat, bărbie ascuțită)
3. Anomalie oculară (embriotoxon posterior)
4. Malformație scheletală (vertebre în aripi de fluture)
5. Anomalii cardiace (stenoză pulmonară periferică, tetralogie Fallot și altele)

Diagnosticul este confirmat prin diagnostic molecular (mutații patogene în genele JAG1 sau NOTCH2). Histologia hepatică relevă paucitate a ductelor biliare intrahepatice (<0,5 ducte/spațiu port). Bioclinic, se evidențiază valori crescute ale acizilor biliari serici (ABS) și ale enzimelor colestatice (GGT, fosfatază alcalină).

În absența tratamentului specific aprobat până recent, managementul sindromului Alagille a inclus acid ursodeoxicolic, rifampicină (eficacitate limitată, profil de efecte adverse problematice) și intervenții chirurgicale de tip derivație biliară parțială, excludere ileală (eficacitate incertă, povara stomei pe viață) sau transplant hepatic pentru prurit refractar, xantoame severe sau decompensare hepatică. Supraviețuirea cu ficat nativ la 18,5 ani este de doar 24-41%, subliniind severitatea bolii hepatice în sindromul Alagille.

Maralixibatum este un inhibitor selectiv, cu absorbție minimă, al transportorului de acizi biliari ileali apicali (ASBT/IBAT). Prin blocarea reabsorbției acizilor biliari la nivel ileal, Maralixibatum întrerupe circulația enterohepatică, crescând excreția fecală de acizi biliari și reducând nivelurile serice de acizi biliari și colesterol.

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**
**Tratamentul pruritului colestatic la pacientii cu sindrom Alagille (SALG) cu varsta de 2 luni si peste.**

**II. Criterii de includere în tratament**
Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Maralixibatum pacienții care îndeplinesc **TOATE** criteriile următoare:

**1. Diagnostic de sindrom Alagille confirmat prin:**
- Diagnostic clinic (≥ 3 din 5 criterii majore) **SAU**
- Confirmare moleculară: mutații patogene în gena JAG1 sau NOTCH2 (în stare de heterozigot)

*Notă: Diagnosticul poate fi confirmat și la pacienții care prezintă mai puțin de 3 criterii clinice majore dacă este prezentă o mutație în gena JAG1 sau NOTCH2.*

**2. Vârstă** ≥ 2 luni la momentul inițierii tratamentului

**3. Colestază confirmată:** Nivel al acizilor biliari serici (ABS) > 3 × limita superioară a normalului (LSN)

**4. Prurit persistent documentat clinic:** semnificativ ca intensitate și frecvență, prin evaluarea medicului, cu impact negativ asupra calității vieții - scor clinic pentru prurit ≥ 1,5

**5. Situația terapeutică anterioară:** Pacientul a fost tratat anterior și prezintă răspuns inadecvat (persistența pruritului sever) **SAU i**ntoleranță **SAU c**ontraindicație la tratamentul standard pentru prurit colestatic.

**Criterii adiționale care susțin indicația:**
- Xantoame prezente
- Retard de creștere (scor Z înălțime < -2)
- Colesterol total crescut (> 300 mg/dL sau > 7,8 mmol/L)

**III. Criterii de excludere**
Tratamentul cu Maralixibatum **nu se inițiază** în următoarele situații:
- Insuficiență hepatică severă sau ciroza decompensată:
  - Ascită refractară
  - Hemoragie digestivă superioară din varice esofagiene sau gastrice
  - Encefalopatie hepatică grad III-IV
  - Sindrom hepatorenal
- Insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min/1,73 m²) - risc de toxicitate la propilenglicol
- Hipersensibilitate la Maralixibatum sau la oricare dintre excipienți
- Vârsta < 2 luni

**IV. Tratament**
**1. Doze și mod de administrare**
**Preparat farmaceutic:**
Maralixibatum 9,5 mg/ml soluție orală: fiecare ml conține clorură de Maralixibatum echivalent cu 9,5 mg Maralixibatum; flacon de 30 ml, include 3 seringi pentru administrare orală (0,5 ml, 1 ml și 3 ml)

**Doza țintă: 380 microgram/kg/zi**, administrată oral, o dată pe zi, dimineața

**Schema de escaladare a dozei:**

| **Săptămâna** | **Doza** | **Observații** |
|---|---|---|
| Săptămâna 1 | 190 µg/kg | Doza inițială (dimineața, înainte de masă cu ≤ 30 min sau în timpul mesei) |
| Săptămâna 2 și ulterior | 380 µg/kg | Doza țintă (dimineața, înainte de masă cu ≤ 30 min sau în timpul mesei) |

**Tabel dozare practică în funcție de greutatea corporală:**

| **Greutate (kg)** | **Zilele 1-7 (190 µg/kg/zi)** | | **Ziua 8 și ulterior (380 µg/kg/zi)** | |
|---|---|---|---|---|
| | Volum (ml) | Seringă (ml) | Volum (ml) | Seringă (ml) |
| 5-6 | 0,1 | 0,5 | 0,2 | 0,5 |
| 7-9 | 0,15 | | 0,3 | |
| 10-12 | 0,2 | | 0,45 | |
| 13-15 | 0,3 | | 0,6 | 1 |
| 16-19 | 0,35 | | 0,7 | |
| 20-24 | 0,45 | | 0,9 | |
| 25-29 | 0,5 | | 1 | |
| 30-34 | 0,6 | 1 | 1,25 | 3 |
| 35-39 | 0,7 | | 1,5 | |
| 40-49 | 0,9 | | 1,75 | |
| 50-59 | 1 | | 2,25 | |
| 60-69 | 1,25 | 3 | 2,5 | |
| ≥ 70 | 1,5 | | 3 | |

***Notă:*** *Doza maximă absolută este de 3 ml (28,5 mg Maralixibatum) pe zi, indiferent de greutate*

**Modul de administrare:**

- Administrare orală utilizând seringa pentru administrare orală graduată
- Dimineața, înainte de masă cu până la 30 minute **SAU** în timpul mesei
- Poate fi administrat cu sau fără alimente (absorbția este relativ mai mare pe stomacul gol, dar nu este necesară ajustarea dozei)
- **NU** se amestecă soluția orală direct în alimente sau băuturi înainte de administrare
- Pacientul trebuie să stea în poziție verticală în timpul administrării și câteva minute după aceea

**Durata tratamentului:** Tratament pe termen lung, continuu. Se reevaluează oportunitatea continuării la 6 luni: dacă nu se observă niciun beneficiu clinic, trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

**2. Ajustări de doză**

**a) Tolerabilitate slabă (diaree, durere abdominală):**

- Reducerea dozei de la 380 µg/kg/zi la 190 µg/kg/zi **SAU** întreruperea temporară a tratamentului
- Reîncercarea escaladării dozei după ameliorarea simptomelor, în funcție de tolerabilitate

**b) Insuficiență renală moderată (CrCl 30-60 ml/min/1,73 m²):**

- **NU** este necesară ajustarea dozei în sindromul Alagille
- Monitorizare atentă pentru semne de toxicitate la propilenglicol

**c) Insuficiență hepatică moderată:**

- **NU** este necesară ajustarea dozei
- Monitorizare atentă a pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal sau evoluție către decompensare

**3. Grupe speciale de pacienți - Contraindicații relative/precauții:**

- Întrerupere chirurgicală a circulației enterohepatice (derivație biliară externă/internă, excludere ileală, anastomoză porto-cavă)
- Transplant hepatic anterior
- Afecțiuni gastrointestinale care afectează motilitatea/absorbția: diaree cronică care necesită perfuzie intravenoasă de fluide sau nutriție parenterală, sindrom de malabsorbție sever, insuficiență intestinală
- Sarcină și alăptare: datele clinice sunt insuficiente, absorbția sistemică minimă face riscul fetal/neonatal improbabil, dar se recomandă evitarea

**4. Medicații concomitente**

**Permise:**

- Acid ursodeoxicolic - continuare în doză stabilă
- Rifampicin - continuare în doză stabilă
- Suplimentare cu vitamine liposolubile (A, D, E, K) - obligatoriu dacă deficitul este documentat

**Interzise/Restricționate:**

- Rășini sechestrante de acizi biliari (colestiramină, colestipol) - **INTERZISE** (reduc eficacitatea)
- Medicamente transportate de OATP2B1 (fluvastatin, rosuvastatin) - monitorizare pentru reducerea absorbției orale
- Medicamente metabolizate de CYP3A4 (midazolam, simvastatin) - prudență, posibilă creștere a concentrațiilor plasmatice
- Medicamente/suplimente cu propilenglicol sau alcool - prudență la copii < 5 ani sau insuficiență renală/hepatică

**V. Monitorizarea tratamentului și criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

**1. Evaluare inițială (înainte de inițierea tratamentului)**

- **Istoric și examen clinic complet**, inclusiv:
  - Evaluarea severității pruritului (scor clinic, intensitate, frecvență, impact asupra calității vieții și somnului)- anexa 1 și anexa 2
  - Evaluare nutrițională; înălțime, greutate, IMC (scor Z pentru vârstă și sex)
  - Prezența xantoamelor
  - Semne de insuficiență hepatică (icter, ascită, encefalopatie, sângerări)
  - Semne de deficit de vitamine liposolubile (sângerări, rahitism, tulburări vizuale)
- **Teste biologice obligatorii:**
  - Teste de funcție hepatică: AST, ALT, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală/directă, albumină, INR

- Acizi biliari serici
- Colesterol total/HDL/LDL, trigliceride
- Nivelul vitaminelor liposolubile: vitamina A, vitamina D (25-OH-vitamina D), vitamina E
- Hemoleucogramă completă
- Creatinină, uree, clearance-ul creatininei estimat
- Glicemie

– **Documentarea genetică:**
  - Genotip JAG1/NOTCH2 (confirmare moleculară dacă nu este deja disponibilă)
– **Evaluări suplimentare:**
  - Ecografie abdominală (evaluare ficat, splină, hipertensiune portală)
  - Ecocardiografie
  - Evaluare renală: ecografie renală
  - Examen oftalmologic (embriotoxon)

**2. Monitorizare în cursul tratamentului**

**Tabelul 2: Parametri de monitorizare în cursul tratamentului cu Maralixibatum**

| **Parametru** | **Lunar primele 3 luni** | **La 3 luni interval** | **La 6 luni interval** | **Anual** |
|---|---|---|---|---|
| **Evaluare clinică** | | | | |
| Examen clinic complet | **x** | **x** | | |
| Evaluare prurit (scor clinic) | **x** | **x** | | |
| Înălțime, greutate, IMC (scor Z) | **x** | **x** | | |
| Monitorizarea aderenței la tratament | **x** | **x** | | |
| **Teste biochimice** | | | | |
| AST, ALT, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală/directă, albumină, INR, colesterol total/HDL/LDL, trigliceride, glicemie | **x** | **x** | | |
| Acizi biliari serici | **x** | **x** | | |
| Hemoleucogramă | **x** | **x** | | |
| Vitamine liposolubile (A, D, E) | | | **x** | |
| Creatinină, uree, clearance creatinină estimat | | | | **x** |
| **Alte evaluări** | | | | |
| Ecografie abdominală | | | **x** | |
| Ecocardiografie | | | | **x** |
| Ecografie renală | | | | **x** |
| Examen oftalmologic (embriotoxon) | | | | **x** |

***Note:*** *Monitorizarea poate fi adaptată în funcție de severitatea bolii, răspunsul terapeutic și evenimentele adverse.*

**3. Criterii de răspuns terapeutic**

Răspunsul favorabil la tratamentul cu Maralixibatum este definit prin **cel puțin unul** dintre următoarele criterii (evaluare inițială la 3 și decizională la 6 luni):

**Ameliorare a pruritului:**

– Scăderea semnificativă clinic a intensității și/sau frecvenței pruritului (reducerea scorului de prurit cu ≥ 1 punct pe o scală de 0-4) SAU scor de prurit ≤ 1,0 (prurit minim/absent) SAU
– Ameliorarea calității somnului și scăderea frecvenței episoadelor de scărpinat nocturn cu îmbunătățitrea calității vieții

**Reducere a acizilor biliari serici:**

- Reducere ≥ 50% față de valoarea inițială **SAU**
- Nivel al acizilor biliari serici < 102 μmol/L (dacă inițial > 102 μmol/L)

**4. Monitorizare specifică pentru siguranță**

a. **Funcție hepatică:** Creșterea ALT/AST poate apărea, dar de obicei creșterea este tranzitorie, ușoară sau moderată
b. **Deshidratare** (secundară diareei): necesită hidratare adecvată în timpul episoadelor de diaree
c. **Deficit de vitamine liposolubile:** Monitorizare conform practicilor clinice standard și suplimentare conform deficitelor identificate. Nu s-a observat agravare a deficitelor sub tratament cu Maralixibatum
d. **Toxicitate propilenglicol:** La risc sunt copiii < 5 ani, insuficiență renală/hepatică. Semne: hiperosmolalitate ± acidoză lactică, disfuncție renală, cardiotoxicitate, depresie SNC, depresie respiratorie, hemoliză. Monitorizare clinică atentă

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Tratamentul cu Maralixibatum trebuie **întrerupt** în următoarele situații:

1. **Lipsa de răspuns la tratament:** Absența scăderii semnificative clinic a intensității și/sau frecvenței pruritului (reducerea scorului de prurit cu < 1 punct pe o scală de 0-4) ȘI absența scăderii cu ≥ 50% a acizilor biliari serici ȘI absența oricărei îmbunătățiri subiective raportate de pacient/familie asupra calității vieții/somnului după **6 luni** de **tratament zilnic continuu** la **doza țintă de 380 μg/kg/zi**
2. **Reacții adverse severe**:
   - Hipersensibilitate/reacție alergică severă (anafilaxie, angioedem)
   - Creșteri marcate ale testelor funcției hepatice (ALT sau AST > 10 × LSN, bilirubină totală > 10 × LSN) sau creșteri semnificative ale INR, compatibile cu hepatotoxicitate indusă de medicament sau agravare acută a bolii hepatice, la care nu se identifică altă cauză
   - Diaree severă refractară cu deshidratare recurentă care necesită spitalizare
   - Manifestări clinice severe de deficit de vitamine liposolubile (sângerări semnificative, fracturi, rahitism sever), refractare la suplimentare
   - Toxicitate la propilenglicol (manifestări clinice: hiperosmolalitate, acidoză lactică, disfuncție renală, cardiotoxicitate)
3. Evoluție nefavorabilă sub tratament:
   - Progresie către decompensare hepatică (ascită, encefalopatie, hemoragie digestivă) cu necesitatea transplantului hepatic (tratamentul cu Maralixibatum se întrerupe la momentul transplantului)
   - Deteriorare clinică severă inexplicată
4. Alte motive:
   - Sarcină (decizie medicală individualizată)
   - Diaree persistentă moderată care afectează semnificativ calitatea vieții (în ciuda reducerii dozei)
   - Durere abdominală persistentă moderată
   - Lipsa complianței sau refuz de tratament (la adolescenți) în ciuda consilierii și a măsurilor de suport

***Notă:*** *Înainte de întreruperea definitivă a tratamentului pentru lipsa răspunsului, se recomandă verificarea aderenței la tratament și excluderea altor cauze care pot contribui la persistența simptomelor.*

**Management la întrerupere:**

- **Oprire temporară:** Poate fi reluat după ameliorarea simptomelor, cu doză redusă și escaladare graduală
- **Oprire definitivă:** Revenire la opțiunile terapeutice anterioare (acid ursodeoxicolic, rifampicin) sau considerarea derivației biliare chirurgicale (parțială/excludere ileală) sau transplant hepatic

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Maralixibatum va fi inițiat și monitorizat exclusiv de medici gastroenterologi pediatri sau gastroenterologi, cu experiență în diagnosticul și managementul bolilor hepatice colestatice, inclusiv sindromul Alagille. Continuarea tratamentului poate fi efectuată și de medicii în specialitatea pediatrie sau medicină internă, în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.

**ANEXA 1**

**SCALA ITCH REPORTED OUTCOME - OBSERVER (ItchRO-Obs)**

Scala ItchRO-Obs este un instrument validat pentru evaluarea impactului pruritului la copiii cu boli hepatice colestatice, inclusiv sindromul Alagille.

**Administrare:**

- Completată de către părinți/îngrijitori
- Evaluare zilnică dimineața și seara
- Perioada de raportare: ultimele 24 ore
- Calculul scorului săptămânal: media scorurilor zilnice (dimineață + seară) pentru o săptămână

**Întrebarea:** "Cât de severă a fost mâncărimea în ultimele 24 ore?"

**Scala de evaluare (0-4):**

| Scor | Severitate | Descriere |
|---|---|---|
| **0** | Deloc | Copilul nu a avut prurit deloc |
| **1** | Ușoară | Prurit prezent, dar nu deranjează în mod semnificativ; copilul nu se scarpină frecvent |
| **2** | Moderată | Prurit deranjant; copilul se scarpină frecvent, dar nu interferează major cu activitățile sale |
| **3** | Severă | Prurit care interferează cu activitățile zilnice și somnul; scărpinare frecventă, posibile leziuni cutanate |
| **4** | Foarte severă | Prurit intolerabil, debilitant; automutilare, hemoragie, cicatrice; interferență majoră cu viața cotidiană |

**Interpretare:**

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere ≥ 1,0 punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** ≤ 1,0 (prurit minim/absent)

**ANEXA 2:**

**SCALA CSS - Clinician Scratch Scale**

Scala CSS este un instrument de evaluare obiectivă a pruritului completat de către clinician.

**Scala de evaluare (0-4):**

| Scor | Severitate | Descriere |
|---|---|---|
| **0** | Deloc | Deloc: fără semne de grataj |
| **1** | Ușoară | Grataj ușor când este distras: ocazional se scarpină, dar oprește când este distras |
| **2** | Moderată | Grataj activ fără leziuni: scărpinare vizibilă, repetată, dar fără leziuni cutanate evidente |
| **3** | Severă | Leziuni de grataj: scărpinare cu leziuni cutanate superficiale (zgârieturi, excoriații) |
| **4** | Foarte severă | Leziuni cutanate severe de grataj, hemoragie, cicatrici vizibile; posibile zone de hiperpigmentare sau hipopigmentare |

**Interpretare:**

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere ≥ 1,0 punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** ≤ 1,0 (prurit minim/absent)”

**27. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 400 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 401, cod (A05AX05): DCI ODEVIXIBATUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 401, cod (A05AX05): DCI ODEVIXIBATUM**

**Definiție**

Colestaza intrahepatică familială progresivă (PFIC) este un grup de boli genetice autozomal recesive rare, caracterizate prin defecte de secreție și transport biliar, care determină colestază cronică, prurit sever, deficit de vitamine liposolubile, afectare a creșterii și progresie către ciroză și insuficiență hepatică.

PFIC1 şi PFIC2 sunt cele mai frecvente forme, datorate mutațiilor în genele ATP8B1 (PFIC1) și ABCB11 (PFIC2, care codifică proteina BSEP - bile salt export pump), dar sunt descrise mai multe forme de PFIC corespunzătoare diferitelor mutații genetice descoperite recent.

Manifestările clinice pot include: prurit sever (adesea invalidant), icter, hepatosplenomegalie, retard de creștere, deficit de vitamine liposolubile (A, D, E, K), manifestări extrahepatice (pancreatită, surditate în PFIC1), progresie către ciroză, insuficiență hepatică şi risc crescut de carcinom hepatocelular (în PFIC2).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza evaluării clinice, biochimice sau histologice care relevă prezența colestazei (niveluri crescute de acizi biliari serici, bilirubină conjugată, transaminaze crescute, GGT normal sau scăzut (în PFIC1 și PFIC2), biopsie hepatică (când este indicată) cu aspect de colestază hepatocelulară, proliferare ductulară, fibroză progresivă) şi diagnostic genetic molecular cu identificarea mutațiilor patogene/likely patogene în genele ATP8B1, ABCB11 sau alte gene asociate PFIC (ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B etc.) în stare de homozigot sau heterozigot compus.

Tratamentul specific al PFIC include terapii medicale și opțiuni chirurgicale. Opțiunile medicale disponibile sunt terapia de întrerupere a circulației enterohepatice cu inhibitori ai transportorului ileal de acizi biliari (IBAT inhibitori), terapii adjuvante cu acid ursodeoxicolic (AUDC), rifampicină, antihistaminice, rășini schimbătoare de ioni (colestiramină), suplimentarea cu vitamine liposolubile şi suport nutrițional. Opțiunile chirurgicale includ derivația biliară externă parțială sau internă și, în formele severe progresive, transplantul hepatic.

Odevixibatum este un inhibitor reversibil, selectiv și puternic al transportorului ileal de acizi biliari (IBAT), o glicoproteină de membrană care co-transportă sodiu și acizi biliari și reglează circulația enterohepatică a acizilor biliari. Prin blocarea IBAT la nivelul ileului terminal, Odevixibatum reduce reabsorbția acizilor biliari din intestin, determinând creșterea excreției fecale a acestora și scăzând încărcarea hepatică cu acizi biliari, ameliorând astfel colestaza și pruritul asociat.

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum): tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienti cu varsta de 6 luni sau peste**

**II. Criterii de includere în tratament**

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Odevixibatum pacienții care îndeplinesc **TOATE** criteriile următoare:

**1. Diagnostic de PFIC** (orice tip) confirmat prin:

- Testare genetică ce evidențiază mutații patogene sau likely patogene, în stare de homozigot sau heterozigot compus, în genele asociate cu PFIC (ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B sau alte gene implicate) **SAU**
- Fenotip clinic, biochimic sau histologic compatibil cu PFIC (colestază cronică cu GGT scăzut/normal, excluderea altor cauze de colestază) **ŞI** testare genetică ce evidențiază mutații, în stare de heterozigot, în genele asociate cu PFIC

**2. Vârstă** ≥ 6 luni la momentul inițierii tratamentului

**3. Activitate de boală**

- Niveluri crescute ale acizilor biliari serici (ABS) ≥ 2 × limita superioară a normalului (LSN) înainte de inițierea tratamentului
- Prurit documentat clinic (semnificativ ca intensitate și frecvență, prin evaluarea medicului, cu impact negativ asupra calității vieții) – scor clinic pentru prurit ≥ 1,5

**4. Situația terapeutică anterioară**

Pacientul prezintă răspuns inadecvat (prurit persistent) SAU intoleranţă SAU contraindicație la tratamentul standard pentru prurit colestatic.

**5. Greutate** ≥ 4 kg

**III. Criterii de excludere**

Tratamentul cu Odevixibatum **nu se inițiază** în următoarele situații:

**1. Situații genetice specifice (PFIC2 cu mutații BSEP non-funcționale):** Pacienți cu PFIC2 care prezintă variante patogene ale genei ABCB11 care prezic absența completă a expresiei proteinei BSEP (mutații „null"/non-funcționale, BSEP-3), deoarece probabilitatea de răspuns la Odevixibatum este foarte scăzută.

**2. Status hepatic sever**

- ALT > 10 × LSN sau bilirubină totală > 10 × LSN înainte de inițierea tratamentului
- Boală hepatică decompensată, definită prin prezența uneia sau mai multor dintre următoarele:
  - Coagulopatie semnificativă, necorectabilă prin administrarea de vitamina K
  - Ascită clinic semnificativă
  - Hemoragie variceală activă sau recentă
  - Encefalopatie hepatică

**3. Alte criterii de excludere**

- Greutate < 4 kg
- Hipersensibilitate cunoscută la Odevixibatum sau la oricare dintre excipienții produsului

**IV. Tratament**

**1. Doze și mod de administrare**

**Doza inițială recomandată: 40 µg/kg/zi**, administrată oral, o dată pe zi, dimineața

**Creșterea dozei:** Dacă nu se obține un răspuns clinic corespunzător (ameliorare relevantă a pruritului și/sau reducere semnificativă a acizilor biliari serici) după **3 luni** de tratament continuu cu doza de 40 µg/kg/zi, doza poate fi crescută la **120 µg/kg/zi** (cu o doză zilnică maximă de 7.200 µg/zi)

**Durata tratamentului:** Tratament de lungă durată, atât timp cât beneficiul clinic se menține și profilul de siguranță rămâne acceptabil. Se reevaluează oportunitatea continuării tratamentului la 6 luni de la inițiere: dacă nu se poate documenta un beneficiu terapeutic, se va avea în vedere un tratament alternativ și întreruperea Odevixibatum.

**Adaptarea numărului de capsule în funcție de greutatea corporală**

**Tabelul 1: Numărul de capsule de Odevixibatum necesare pentru a atinge doza de 40 µg/kg/zi**

| **Greutate corporală (kg)** | **Numărul de capsule de 200 µg** | **Numărul de capsule de 400 µg** |
|---|---|---|
| între 4 și < 7,5 | **1** | Nu se aplică |
| între 7,5 și < 12,5 | **2** | **1** |
| între 12,5 și < 17,5 | **3** | Nu se aplică |
| între 17,5 și < 25,5 | **4** | **2** |
| între 25,5 și < 35,5 | **6** | **3** |
| între 35,5 și < 45,5 | **8** | **4** |
| între 45,5 și < 55,5 | **10** | **5** |
| ≥ 55,5 | **12** | **6** |

**Tabelul 2: Numărul de capsule de Odevixibatum necesare pentru a atinge doza de 120 µg/kg/zi**

| **Greutate corporală (kg)** | | **Numărul de capsule de 1 200 µg** |
|---|---|---|
| între 4 și < 7,5 | | Nu se aplică |
| între 7,5 și < 12,5 | | **1** |
| între 12,5 și < 17,5 | | Nu se aplică |
| între 17,5 și < 25,5 | | **2** |
| între 25,5 și < 35,5 | | **3** |
| între 35,5 și < 45,5 | | **4** |
| între 45,5 și < 55,5 | | **5** |
| ≥ 55,5 | | **6** |

Doza zilnică maximă: 7 200 µg/zi

**Modul de administrare**

- Administrare orală, o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente
- Capsulele pot fi **înghițite întregi** cu un pahar cu apă **SAU deschise**, iar conținutul presărat pe o cantitate mică de aliment moale sau dispersat în lichid (apă, lapte, suc), și administrat imediat
- Se evită amestecarea conținutului cu alimente sau lichide fierbinți
- Dacă o doză a fost omisă, pacientul trebuie să ia doza uitată cât mai curând posibil în aceeași zi, dar fără a depăși o doză pe zi

**2. Grupe speciale de pacienți**

- **Insuficiență renală:** Deoarece excreția renală a Odevixibatumului este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; se recomandă monitorizare clinică standard.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar se recomandă monitorizare atentă a funcției hepatice. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Odevixibatum poate fi administrat cu precauție, cu monitorizare mai frecventă a testelor de funcție hepatică și a evenimentelor adverse

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

**Monitorizarea funcției hepatice**

- Evaluarea testelor funcției hepatice (ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și directă) este recomandată la toți pacienții **înainte de inițierea** administrării Odevixibatum, cu monitorizare ulterioară conform practicii clinice standard
- La pacienții cu valori crescute inițial şi la cei cu creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice după inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă

**Diaree și tulburări gastrointestinale**

- Diareea a fost raportată ca reacție adversă frecventă asociată utilizării de Odevixibatum şi poate duce la deshidratare și tulburări hidroelectrolitice. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a asigura hidratarea corespunzătoare pe durata episoadelor de diaree.
- Se recomandă consilierea părinților/îngrijitorilor pentru recunoașterea semnelor de deshidratare și adaptarea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului dacă diareea este severă sau asociată cu alte semne (de exemplu, diaree cu sânge, vărsături, deshidratare)

**Vitamine liposolubile și medicamente lipofile**

- Tratamentul cu Odevixibatum, prin reducerea circulației enterohepatice a acizilor biliari, poate avea un impact asupra absorbției medicamentelor și substanțelor liposolubile, inclusiv vitaminele liposolubile (vitaminele A, D, E, K) și contraceptivele orale lipofile
- Evaluarea concentrațiilor serice ale vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E) şi a raportului internațional normalizat (INR) este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea administrării Odevixibatum, cu monitorizare conform practicii clinice standard
- Se recomandă ajustarea suplimentării cu vitamine liposolubile în funcție de nivelurile serice

**Fertilitatea, sarcina și alăptarea ()**

- **Femei aflate la vârsta fertilă:** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Odevixibatum. Deoarece absorbția contraceptivelor orale lipofile poate fi afectată de Odevixibatum, trebuie folosită o metodă contraceptivă de tip barieră (suplimentar sau ca alternativă).
- **Sarcina:** Odevixibatum nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive eficace.
- **Alăptarea:** Nu se știe dacă Odevixibatumul sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri/a se abține de la tratamentul cu Odevixibatum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

**V. Monitorizarea tratamentului și criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

**1. Evaluare inițială (înainte de inițierea tratamentului)**

- **Istoric și examen clinic complet**, inclusiv:
  - Evaluarea severității pruritului (scor clinic, intensitate, frecvență, impact asupra calității vieții și somnului)-anexa 1 și anexa 2
  - Tulburări de somn
  - Prezența leziunilor de grataj, excoriații
  - Înălțime, greutate, IMC (scor Z pentru vârstă și sex)
  - Semne de insuficiență hepatică (icter, ascită, encefalopatie, sângerări)
  - Semne de deficit de vitamine liposolubile (sângerări, rahitism, tulburări vizuale)
- **Teste biologice obligatorii:**
  - Teste de funcție hepatică: ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și directă, albumină, INR
  - Acizi biliari serici (în repaus alimentar, dacă este posibil)
  - Nivelul vitaminelor liposolubile: vitamina A, vitamina D (25-OH-vitamina D), vitamina E
  - Hemoleucogramă completă
  - Creatinină serică, uree, clearance-ul creatininei estimat
  - Profil lipidic: colesterol total, HDL, LDL, trigliceride
  - Glicemie, HbA1c (opțional, la copiii mai mari)
- **Documentarea genetică:**
  - Genotip PFIC (tipul de mutații și genele afectate)
- **Evaluarea greutății corporale** pentru calculul dozei inițiale

**2. Monitorizare în cursul tratamentului**

**Tabelul 3: Parametri de monitorizare în cursul tratamentului cu Odevixibatum**

| **Parametru** | **La fiecare 3 luni (în primul an)** | **La fiecare 6-12 luni (după primul an)** |
|---|---|---|
| **Evaluare clinică** | | |
| Evaluarea pruritului (intensitate, frecvență, scor clinic); evaluarea calității somnului | X | X |
| Examen clinic complet | X | X |
| Monitorizarea greutății, înălțimii, IMC (Z-score) | X | X |
| Monitorizarea aderenței la tratament | X | X |
| Evaluarea evenimentelor adverse (diaree, deshidratare, sângerări etc.) | X | X |
| **Teste biochimice** | | |
| Acizi biliari serici | X | X |
| ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și directă, albumină, INR | X | X |
| Hemoleucogramă | X | X |
| Vitamine liposolubile (A, D, E) | X (la 6 și 12 luni) | X |
| Creatinină, clearance creatinină estimat | X | X |
| Profil lipidic (colesterol, trigliceride) | | X |

**Note:** Monitorizarea poate fi adaptată în funcție de severitatea bolii, răspunsul terapeutic și evenimentele adverse:

- Monitorizarea mai frecventă (la 1-2 luni) poate fi necesară în primele 3-6 luni de tratament sau în cazul evenimentelor adverse
- La pacienții cu creșteri ale testelor hepatice sau cu evenimente adverse semnificative, monitorizarea trebuie intensificată

**3. Criterii de răspuns terapeutic**

Răspunsul favorabil la tratamentul cu Odevixibatum este definit prin **cel puțin unul** dintre următoarele criterii:

**Ameliorare clinică a pruritului**

- Scăderea semnificativă clinic a intensității și/sau frecvenței pruritului (reducerea scorului de prurit cu ≥ 1 punct pe o scală de 0-4) SAU scor ≤ 1,0 (prurit minim/absent) SAU
- Ameliorarea calității somnului și scăderea frecvenței episoadelor de scărpinat nocturn

**Reducere a acizilor biliari serici**

- Reducere ≥ 70% a concentrației acizilor biliari serici față de valoarea inițială **SAU**
- Atingerea unei valori a acizilor biliari serici ≤ 70 µmol/L

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Tratamentul cu Odevixibatum trebuie **întrerupt** în următoarele situații:

**1. Lipsa răspunsului terapeutic:** Absența scăderii semnificative clinic a intensității și/sau frecvenței pruritului (reducerea scorului de prurit cu < 1 punct pe o scală de 0-4) ȘI absența scăderii cu ≥ 70% a acizilor biliari serici SAU ≤ 70 µmol/L ȘI absența oricărei îmbunătățiri subiective raportate de pacient/familie asupra calității vieții/somnului, documentată după **6 luni** de tratament zilnic continuu, în ciuda creșterii dozei la 120 µg/kg/zi (atunci când a fost indicată și administrată)

**2. Evenimente adverse severe sau intoleranță**

- Diaree severă persistentă (> 3 zile), cu deshidratare sau tulburări hidroelectrolitice semnificative, refractară la măsuri de suport și/sau reducerea temporară a dozei
- Diaree cu sânge (hematochezie) sau diaree asociată cu dureri abdominale severe
- Creșteri marcate ale testelor funcției hepatice (ALT sau AST > 10 × LSN, bilirubină totală > 10 × LSN) sau creșteri semnificative ale INR, compatibile cu hepatotoxicitate indusă de medicament sau agravare acută a bolii hepatice, la care nu se identifică altă cauză
- Manifestări clinice severe de deficit de vitamine liposolubile (sângerări semnificative, fracturi, rahitism sever), refractare la suplimentare
- Reacții de hipersensibilitate la Odevixibatum sau la excipienți

**3. Alte motive**

- Lipsa persistentă a aderenței la tratament, în ciuda consilierii și a măsurilor de suport
- Decizia pacientului/familiei de a întrerupe tratamentul
- Sarcină la adolescente (decizie individualizată, în funcție de evaluarea raport beneficiu/risc)
- Progresie către boală hepatică în stadiu terminal cu necesitatea transplantului hepatic (tratamentul cu Odevixibatum se întrerupe la momentul transplantului)

***Notă:*** *Înainte de întreruperea definitivă a tratamentului pentru lipsa răspunsului, se recomandă verificarea aderenței la tratament și excluderea altor cauze care pot contribui la persistența simptomelor*

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Odevixibatum va fi **inițiat și monitorizat** exclusiv de medici **gastroenterologi pediatri** sau **gastroenterologi**, cu experiență în diagnosticul și managementul colestazelor genetice și al PFIC. Continuarea tratamentului poate fi efectuată și de medicii în specialitatea pediatrie sau medicină internă, în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.

**ANEXA 1**

**SCALA DE EVALUARE A PRURITULUI (PRUCISION ObsRO)**

Scala PRUCISION Observer-Reported Outcome (ObsRO) este un instrument validat pentru evaluarea impactului pruritului la copiii cu boli hepatice colestatice, inclusiv PFIC.

**Administrare:**

- Completată de către părinți/îngrijitori
- Evaluare zilnică dimineața și seara
- Perioada de raportare: ultimele 24 ore
- Calculul scorului săptămânal: media scorurilor zilnice (dimineață + seară) pentru o săptămână

**Întrebarea:** „Cât de severă a fost mâncărimea copilului în ultimele 24 ore?"

**Scala de evaluare (0-4):**

| Scor | Severitate | Descriere |
|---|---|---|
| **0** | Deloc | Copilul nu a avut prurit deloc |
| **1** | Ușoară | Prurit prezent, dar nu deranjează semnificativ; copilul nu se scarpină frecvent |
| **2** | Moderată | Prurit deranjant; copilul se scarpină frecvent, dar nu interferează major cu activitățile sale |
| **3** | Severă | Prurit care interferează cu activitățile zilnice și somnul; scărpinare frecventă, posibile leziuni cutanate |
| **4** | Foarte severă | Prurit intolerabil, debilitant; automutilare, hemoragie, cicatrice; interferență majoră cu viața cotidiană |

**Interpretare:**

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere ≥ 1,0 punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** ≤ 1,0 (prurit minim/absent)

**ANEXA 2**

## SCALA CSS - Clinician Scratch Scale

Scala CSS este un instrument de evaluare obiectivă a pruritului completat de către clinician.

**Scala de evaluare (0-4):**

| Scor | Severitate | Descriere |
|---|---|---|
| **0** | Deloc | Deloc: fără semne de grataj |
| **1** | Ușoară | Grataj ușor când este distras: ocazional se scarpină, dar oprește când este distras |
| **2** | Moderată | Grataj activ fără leziuni: scărpinare vizibilă, repetată, dar fără leziuni cutanate evidente |
| **3** | Severă | Leziuni de grataj: scărpinare cu leziuni cutanate superficiale (zgârieturi, excoriații) |
| **4** | Foarte severă | Leziuni cutanate severe de grataj, hemoragie, cicatrici vizibile; posibile zone de hiperpigmentare sau hipopigmentare |

**Interpretare:**

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere ≥ 1,0 punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** ≤ 1,0 (prurit minim/absent)

**28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 401 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 402, cod (A16AX04): DCI NITISINONUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 402, cod (A16AX04): DCI NITISINONUM**

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

**Nitisinonum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie (AKU).**

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu diagnostic confirmat de alkaptonurie

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
Sarcina, cu excepția situațiilor în care beneficiul potențial al administrării tratamentului depășește riscurile potențiale.
Mamele care primesc Nitisinonum nu trebuie să alăpteze

**IV. Tratament**

Tratamentul cu Nitisinonum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu AKU.

**1. Mod de administrare:**

Doza recomandată la pacienții adulți cu AKU este de 10 mg o dată pe zi.

Capsula poate fi deschisă și conținutul dispersat într-o mică cantitate de apă sau alimente, imediat înainte de administrare.
Se recomandă ca, în cazul în care inițierea tratamentului cu Nitisinonum are loc împreună cu alimente, această administrare să fie menținută de rutină.

În cazul în care un pacient dezvoltă evenimente adverse legate de tirozină, doza de Nitisinonum poate fi redusă la 2 mg/zi.

**2. Monitorizarea tratamentului:**

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări.Înaintea inițierii tratamentului cu Nitisinonum și ulterior periodic, cel puțin o dată pe an, se recomandă efectuarea examenului clinic oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu Nitisinonum trebuie examinat imediat de către un oftalmolog.

Paraclinic, la pacienții care manifestă keratopatii, trebuie să se monitorizeze și concentrația plasmatică a tirozinei. Trebuie să se implementeze un regim dietetic cu conținut restrictiv de tirozină și fenilalanină pentru a menține concentrația plasmatică a tirozinei sub 500 micromol/l. În plus, administrarea de Nitisinonum trebuie întreruptă temporar și poate fi reluată după remiterea simptomelor. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta > 70 ani.

Siguranța și eficacitatea nitisinonei la copii cu vârste între 0 și 18 ani cu AKU nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Nitisinonum nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu Nitisinonum. Nitisinona traversează placenta la om.

Mamele care utilizează Nitisinonum nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus.

Pacienții tratați cu Nitisinonum care sunt tratați concomitent cu medicamente cu interval terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP 2C9, cum sunt warfarina și fenitoina, trebuie monitorizați cu atenție.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Nitisinonum**

Keratopatia a dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului, dar a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu Nitisinonum. Administrarea de Nitisinonum trebuie întreruptă temporar și poate fi reluată după remiterea simptomelor.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Nitisinonum trebuie iniţiat, continuat şi monitorizat de către un medic din specialitățile reumatologie, medicină internă, genetica medicala, nefrologie.”

**29. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 402 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 403, cod (A07EA06): DCI BUDESONIDUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 403, cod (A07EA06): DCI BUDESONIDUM**

**I. Introducere**

Nefropatia cu depozite mezangiale de imunoglobulină A este cea mai frecventă glomerulopatie diagnosticată prin puncție-biopsie renală la nivel global. În România, prevalența diagnosticului histologic de NIgA este de aproximativ 15%, în concordanță cu datele raportate la nivel european.

În marea majoritate a cazurilor (peste 80%) NIgA este considerată a fi o boală primitivă, autoimună, specific glomerulară, în timp ce într-o minoritatea din cazuri este descrisă în asociere cu o serie de alte afecțiuni sistemice (neoplazii, boli autoimune, hepatopatii, diverse infecții, boli inflamatorii ale mucoaselor etc). NIgA rămâne o cauză importantă de boală cronică de rinichi, rata de supraviețuire renală la 10 ani variind între 60 și 95%, în timp ce proporția de pacienți care progresează către necesitatea inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă 10 sau transplant renal) ajunge până la 50% la 20 de ani de la momentul diagnosticului.
Elucidarea mecanismelor patogenice din ultimii ani și conștientizarea rolului important al dereglării activității sistemului imun înnăscut de la nivelul țesutului limfatic atașat mucoaselor (plăcile Peyer de la nivel intestinal), a permis dezvoltarea și evaluarea unor terapii patogenice țintite.
Budesonidum este prima moleculă aprobată specific pentru tratamentul nefropatiei IgA primitive. Ghidul KDIGO 2025 privind managementul Nefropatiei IgA recomandă un regim de 9 luni de tratament cu Budesonidum în doza de 16 mg/zi la pacienții cu Nefropatie IgA primitivă cu risc crescut de progresie (proteinurie peste 0.5 g/zi). Obiectivele tratamentului stipulate în ghidul KDIGO sunt de a reduce rata de declin a funcției renale la < 1 ml/min/an și de a reduce proteinuria la <0.5 g/zi (ideal < 0.3 g/zi).

**II. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**
**Tratatmentul nefropatiei primare (IgAN) cu imunoglobulina A (IgA) la adulti cu risc de progresie rapida a bolii cu un raport proteine-creatinina in urina (UPCR) ≥ 1,5 g/g**

**III. Criterii pentru includerea în tratament**
Pacienți cu Nefropatie primitivă cu depozite mezangiale de imunoglobulină A cu risc de progresie rapidă a bolii:

**1. Criterii de eligibilitate**
- Vârstă peste 18 ani
- Diagnostic de Nefropatie IgA efectuat prin puncție biopsie renală*
- Raport proteine – creatinină urinară ≥ 1.5 g/g

* *cu excepția pacienților cu contraindicație pentru puncția-biopsie renală: HTA necontrolată, diateză hemoragică, obezitate extremă, pacient necooperant.*

**2. Criterii de excludere**
- Vârsta sub 18 ani.

- Paciente cu sarcină în evoluție sau care alăptează.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.

## IV. Tratament

### 1. Obiectivele tratamentului

- Reducerea proteinuriei (sau a raportului proteine – creatinină urinară).
- Ameliorarea ratei de declin a funcției renale.

### 2. Mod de administrare. Doze

Doza recomandată este de 16 mg/zi (4 capsule cu eliberare modificată pe zi). Capsulele se administrează dimineața cu 1 oră înainte de ingestia de alimente, cu apă.

Durata totală a tratamentului este de 9 luni. La finalul schemei de tratament, doza de va fi redusă la 8 mg/zi (2 capsule pe zi) timp de 2 săptămâni înainte de oprirea completă a tratamentului. La latitudinea medicului curant, în funcție de caracteristicile clinico-biologice, doza poate fi redusă adițional la 4 mg/zi (1 capsulă pe zi) timp de încă 2 săptămâni până la oprirea completă a tratamentului.

În caz de recădere a Nefropatiei IgA poate fi luată în considerare repetarea schemei de 9 luni cu budesonidum la decizia medicului curant.

### 3. Indicații de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase)

## V. Monitorizare

| Evaluare | Obiective, criterii şi mijloace | Periodicitatea, recomandări |
|---|---|---|
| **Generală** | Date demografice | Inițial |
| | Examen clinic complet | Inițial, ulterior lunar |
| | Monitorizarea evenimentelor adverse potențiale | Permanent la domiciliu |
| **Evaluarea diagnosticului de nefropatie IgA primitivă** | Puncție-biopsie renală cu examinarea fragmentului obligatoriu prin examen de imunofluorescență și microscopie optică (opțional, examen de microscopie electronică) | Inițial, la momentul diagnosticului (oricând în istoricul pacientului) |
| | Excluderea cauzelor potențial secundare de nefropatie IgA:<br>– La toți pacienții: serologie infecții virale (VHB, VHC, HIV), serologie boli autoimune.<br>– După caz, în funcție de simptomatologie și vârsta pacientului: screening pentru afecțiuni gastrointestinale (ciroză hepatică, boală celiacă, boli inflamatorii intestinale), screening neoplazic adaptat vârstei, screening gamapatie monoclonală | Inițial, la momentul diagnosticului (oricând în istoricul pacientului) |
| **Renală** | Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare) | Inițial, ulterior lunar |
| | Proteinurie/24 ore, raport proteine – creatinină urinară și albumină – creatinină urinară, hematurie | |
| | Tensiune arterială | |
| | Diureza | |

## VI. Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.”

**30. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 403 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 404, cod (C10AX06): DCI ICOSAPENT ETHYL cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 404, cod (C10AX06): DCI ICOSAPENT ETHYL**

**I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

**Icosapent Ethyl este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți aflați în tratament cu statine, care prezintă risc cardiovascular crescut și valori crescute ale trigliceridelor (≥150 mg/dl) și care au:**

a) boală cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată
**sau**
b) diabet zaharat şi cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (HTA sau medicație antihipertensivă, fumat activ, vârstă ≥55 ani bărbați / ≥65 ani femei, HDL-C scăzut, proteină C reactivă crescută, insuficiență renală, microalbuminurie/macroalbuminurie, retinopatie, indice gleznă-braț scăzut).

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții trebuie să îndeplinească cumulativ următoarele criterii:

- Vârstă ≥ 18 ani (lipsa datelor de eficacitate pentru <18 ani conform RCP)
- Pacient în tratament cu statină în doza maximă tolerată sau optimă
- Valori ale trigliceridelor à jeun ≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]
- Risc cardiovascular crescut, definit prin una din condițiile:
  - boală cardiovasculară aterosclerotică documentată
  **sau**
  - diabet zaharat asociat cu cel puțin un alt factor de risc cardiovascular

**III. Criterii de excludere**

Nu sunt eligibili pentru tratament pacienții care prezintă:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la excipienți (pește, crustacee), intoleranță ereditară la fructoză (IEF) .
- Insuficiență hepatică severă.
- Eveniment hemoragic activ sau risc hemoragic major necontrolat.

**IV. Doze și mod de administrare**

Doza orală zilnică recomandată este de 4 capsule, administrată sub forma a două capsule de 998 mg, de două ori pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului va include:

| Parametru monitorizat | Frecvență | Notă |
|---|---|---|
| **Profil lipidic (CT, LDL-C, HDL-C, TG)** | La inițiere, la 3–6 luni, apoi anual | Valorile TG NU constituie un criteriu de continuare sau întrerupere a tratamentului. Beneficiul CV este independent de nivelul TG |
| **ECG / evaluare ritm cardiac** | La simptome clinice (palpitații, dispnee, sincopă) | Atenție specială la pacienți cu fibrilație atrială/flutter în antecedente. |
| **Parametri de coagulare (INR, aPTT)** | Periodic, la pacienți cu terapie antitrombotică concomitentă | Risc crescut la asociere cu anticoagulante/antiagregante |
| **ALT/AST** | Înainte de inițiere + periodic pe durata tratamentului (la pacienți cu afecțiuni hepatice) | Obligatoriu la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă. Nu este necesară monitorizare de rutină la pacienți fără afecțiuni hepatice |

## VI. Criterii de continuare a tratamentului

Tratamentul cu Icosapent Ethyl se continuă în absența:

- Reacțiilor adverse severe sau intoleranței majore.
- Evenimentelor hemoragice semnificative su riscului de evenimente hemoragice.
- Non-aderenței terapeutice documentate.

## VII.Grupe speciale de pacienți și precauții de administrare:

- Vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- La pacienți cu TG ≥500 mg/dl, se va evalua individual necesitatea tratamentului specific al hipertrigliceridemiei severe.
- Insuficiență renală: Nu se recomandă ajustarea dozei.
- Insuficiență hepatică: Nu se recomandă ajustarea dozei.
- Copii și adolescenți: Nu există experiență semnificativă privind utilizarea de Icosapent Ethyl la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani, pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor și cu alți factori de risc de boli cardiovasculare cărora li se administrează statine.
- Pacienții, în special cei cu antecedente clinice semnificative, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice de fibrilație atrială sau flutter atrial (dispnee, palpitații, sincopă/amețeală, disconfort toracic, modificări ale tensiunii arteriale sau puls neregulat)
- Sarcină sau alăptare

## VIII. Criterii de întrerupere

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul de specialitate care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

## IX. Prescriptori

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog, cardiolog, sau medicina internă, cu posibilitatea continuării tratamentului şi de către medicul de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

**31. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 404 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 405, cod (C10AX18): DCI VOLANESORSENUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 405, cod (C10AX18): DCI VOLANESORSENUM**

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

**Volanesorsenum este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat**

**II. Criterii de includere în tratament**

- Sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic.
- Pacienți aflați la risc înalt de pancreatită (nivelul trigliceridelor este ≥500 mg/dL). Risc inalt de pancreatita: Pacienții ale căror trigliceride au rămas ≥500 mg/dL si au avut o rată mai mare de episoade de pancreatită *(raportul de risc [HR]1,79; interval de încredere [IC] 95% 1,47-2,18)*[*]
- Pacienți cu răspuns inadecvat la dietă și tratamentul hipolipemiant (la care nu se obtine reducerea nivelului trigliceridelor pana la <500mg/dL). De asemenea, răspunsul inadecvat la tratamentul cu hipolipemiante este reprezentat de un nivel al trgliceridelor ≥500 mg/dL.
- Numărul trombocitelor > 140 x $10^9$ /l . Înainte de inițierea tratamentului, trebuie făcută numărarea trombocitelor. Dacă numărul trombocitelor este sub 140 x $10^9$ /l, trebuie efectuată o altă măsurare după aproximativ o săptămână, pentru reevaluare. Dacă numărul trombocitelor rămâne sub 140 x $10^9$ /l la cea de-a doua măsurare, tratamentul nu trebuie inițiat

[*] *Ref: Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Johnson SL, Seeger JD, Jacobson TA. Beneficiile clinice și economice observate atunci când nivelurile de trigliceride de urmărire sunt mai mici de 500 mg/dL la pacienții cu hipertrigliceridemie severă. J Clin Lipidol. 2012;6:450–61.*

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienți.

Trombocitopenie cronică sau inexplicabilă. Nu trebuie inițiat tratamentul la pacienții cu trombocitopenie (numărul trombocitelor < 140 x $10^9$ /l).

Siguranţa şi eficacitatea acestui medicament la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

**IV. Tratament**

Tratamentul trebuie să fie inițiat și să rămână sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul pacienților cu SCF.

**Doze și Mod de administrare:**

Doza inițială recomandată este de 285 mg (1 seringă), injectată subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 luni. După 3 luni, frecvența administrării trebuie redusă la 285 mg (1 seringă) la fiecare 2 săptămâni.

După 6 luni de tratament cu Volanesorsenum, trebuie luată în considerare creșterea frecvenței de administrare la 285 mg (1 seringă) săptămânal dacă răspunsul este inadecvat din punct de vedere al reducerii trigliceridelor serice, conform evaluării făcute de medicul curant și în condițiile în care numărul trombocitelor se află în limite normale.

Pacienții trebuie readuși la doza de 285 mg (1 seringă) la fiecare 2 săptămâni dacă doza mai mare de 285 mg ( 1 seringă) săptămânal, nu generează o reducere suplimentară semnificativă a trigliceridelor după 9 luni.

Pacienții trebuie să fie instruiți să își administreze injecția în aceeași zi a săptămânii, conform frecvenței de administrare recomandată de medicul curant.

Dacă o doză este omisă și acest lucru este observat în decurs de 48 de ore, pacientul trebuie îndrumat să își administreze doza omisă cât mai curând posibil.

Dacă acest lucru nu este observat în decurs de 48 de ore, doza omisă va fi sărită și se va administra următoarea injecție conform planificării

**1. Monitorizarea tratamentului:**

După începerea tratamentului, pacienților trebuie să li se monitorizeze nivelul trombocitelor cel puțin o dată la două săptămâni.(tabelul 1)

Pentru fiecare caz de întrerupere sau oprire a tratamentului datorită trombocitopeniei severe, beneficiile și riscurile pe care le implică reluarea tratamentului după ce numărul trombocitelor redevine $\geq 100 \times 10^9$ /l trebuie analizate cu atenție. În cazul pacienților care au făcut întrerupere de tratament, trebuie consultat un hematolog înainte de reluarea tratamentului.

Tabelul 1

| **Număr trombocite ($\times 10^9$ /l)** | **Doză (285 mg seringă preumplută)** | **Frecvența de monitorizare** |
|---|---|---|
| Normal ($\geq 140$) | Doza inițială: săptămânal<br>După 3 luni: la fiecare 2 săptămâni | La fiecare 2 săptămâni |
| Între 100 și 139 | La fiecare 2 săptămâni | Săptămânal |
| Între 75 și 99 | Pauză de tratament timp de $\geq 4$ săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9$ /l | Săptămânal |
| Între 50 și 74[a)] | Pauză de tratament timp de $\geq 4$ săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9$ /l | La fiecare 2- 3 zile |
| Mai puțin de 50[a), b)] | Întrerupeți tratamentul<br>Se recomandă glucocorticoizi | Zilnic |

*[a)] Consultați RCP pentru recomandări privind utilizarea medicamentelor antiplachetare/medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)/anticoagulantelor.*

*[b)] Este necesară consultarea unui hematolog pentru a se reconsidera raportul risc/beneficiu pentru un posibil tratament ulterior cu Volanesorsenum.*

Trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare /AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor $< 75 \times 10^9$ /l. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor $< 50 \times 10^9$ /l

Se recomandă monitorizarea pentru detectarea nefrotoxicității prin test de rutină cu benzi de testare, efectuat trimestrial. În cazul unui rezultat pozitiv, trebuie efectuată o evaluare mai amplă a funcției renale, inclusiv creatinina serică și o colectare pe 24 de ore pentru a cuantifica proteinuria și a evalua clearance-ul creatininei.

Trebuie efectuată monitorizarea hepatotoxicității prin intermediul nivelului seric al enzimelor hepatice și bilirubinei, trimestrial.

Monitorizarea inflamației trebuie evaluată prin măsurarea trimestrială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Volanesorsenum**

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reducere a trigliceridelor serice < 25% sau care nu obțin un nivel al trigliceridelor serice mai mic de 22,6 mmol/l după 3 luni de tratament cu Volanesorsenum 285 mg săptămânal.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o valoare a proteinuriei ≥ 500 mg/24 ore sau o creștere a creatininei serice ≥ 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) care este > LSN, ori dacă clearance-ul creatininei estimat prin ecuația CKD-EPI este ≤ 30 ml/minut/1,73 $m^2$.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență renală, până la primirea rezultatelor precedentelor evaluări cu rol de confirmare

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o singură valoare a ALT sau AST > 8 x LSN sau o creștere > 5 x LSN, care persistă ≥ 2 săptămâni, sau creșteri mai mici ale ALT sau AST care sunt asociate cu o bilirubină totală > 2 x LSN sau cu INR > 1,5.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență hepatică.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie

**VI. Consideraţii speciale**

Prima injecție administrată de către pacient sau îngrijitor trebuie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății,. Pacienții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți în ceea ce privește administrarea acestui medicament ..

Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului imediat dacă au orice semne de sângerare, acestea putând include peteșii, învinețire spontană, sângerare subconjunctivală sau altă sângerare neobișnuită (inclusiv epistaxis, sângerare a gingiilor, sânge în scaun sau sângerare menstruală neobișnuit de puternică), redoarea cefei, cefalee atipic de severă sau orice altă sângerare prelungită.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Volanesorsenum trebuie iniţiat, continuat şi monitorizat de către un medic de specialitatea genetică medicală, diabet zaharat și boli de nutriție, cardiologie, medicină internă, hematologie, gastroenterologie, pediatrie (pentru pacienti >18 ani care raman in evidenta pediatrului pana la maxim 24 ani).”

**32. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 405 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 406, cod (H02CA02): DCI OSILODROSTATUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 406, cod (H02CA02): DCI OSILODROSTATUM**

**Introducere**

**Sindromul Cushing endogen** este o afecțiune rară caracterizată prin expunerea cronică a țesuturilor la niveluri suprafiziologice de cortizol, consecutiv disfuncției axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, cu pierderea mecanismului de feedback negativ și perturbarea ritmului circadian al secreției de cortizol. Această afecțiune se asociază cu morbiditate crescută (obezitate centrală, hipertensiune arterială/boală cardiovasculară, dislipidemie, rezistență la insulină/diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi, miopatie proximală, tulburări psihice etc.) și cu mortalitate crescută față de populația generală.

Conform clasificării etiologice utilizate în protocolul de diagnostic al sindromului Cushing endogen, hipercortizolismul endogen poate fi determinat de:
- cauze ACTH-dependente hipofizare (boala Cushing);
- cauze ACTH-dependente ectopice (secreție ectopică de ACTH sau extrem de rar CRH);
- cauze ACTH-independente suprarenaliene (adenoame/carcinoame corticosuprarenaliene secretante de cortizol, respectiv hiperplazii suprarenale ACTH-independente).

**Osilodrostatum** este un inhibitor potent, selectiv și reversibil al enzimei 11β-hidroxilază (CYP11B1), responsabilă de conversia 11-deoxicortizolului în cortizol la nivelul cortexului suprarenalian. Prin inhibarea acestei etape finale a steroidogenezei, Osilodrostatum determină scăderea sintezei cortizolului și normalizarea expunerii tisulare la glucocorticoizi. Tratamentul are ca obiectiv obținerea controlului biochimic al hipercortizolismului, cu ameliorarea manifestărilor clinice și reducerea riscului cardiovascular, metabolic și osteo-muscular asociat expunerii cronice la exces de cortizol.

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

Osilodrostatum este indicat în tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți (ACTH-dependent sau ACTH-independent), în următoarele situații:
a) intervenția chirurgicală nu este o opțiune terapeutică (neoperabilitate, comorbidități severe, lipsa localizării tumorii sau alte situații documentate medical);
b) intervenția chirurgicală este contraindicată;
c) intervenția chirurgicală a eșuat și există hipercortizolism persistent sau recidivat;
d) tratament preoperator la pacienții cu sindrom Cushing endogen sever, în vederea controlului hipercortizolismului și reducerii riscului perioperator, atunci când este justificat clinic.

În concordanță cu indicația aprobată, tratamentul cu Osilodrostatum se adresează sindromului Cushing endogen la adulți, indiferent de etiologie (ACTH-dependentă sau ACTH-independentă), în condițiile existenței hipercortizolismului activ și ale indicației clinice de tratament medicamentos.

**II. Criterii de includere**

**II.1. Categorii de pacienți eligibili**

Pacienți adulți (≥18 ani) cu sindrom Cushing endogen activ, aflați în una dintre următoarele situații:
- preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing endogen sever, respectiv la pacienții cu una din complicațiile severe de mai jos:
  - Hipertensiune arterială severă sau necontrolată
  - Infecții severe sau sepsis
  - Diabet zaharat sever / hiperglicemie necontrolată sau cetoacidoză
  - Psihoză acută sau simptome psihiatrice severe
  - Miopatie progresivă debilitantă
  - Tromboembolism
  - Insuficiență cardiacă.
- postoperator, în condițiile persistenței sau recidivei hipercortizolismului;
- intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune terapeutică din cauza comorbidităților, lipsei localizării tumorii sau altor situații documentate medical.

a) **Sindrom Cushing endogen activ documentat clinic**, prin prezența a cel puțin unuia dintre semnele și/sau manifestările clinice sugestive de hipercortizolism (de exemplu: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate cutanată/echimoze, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, tulburări psihice/depresie, miopatie proximală), și/sau a comorbidităților cronice asociate hipercortizolismului (de exemplu: hipertensiune arterială necontrolată, diabet zaharat dezechilibrat, osteoporoză cu risc de fracturi de fragilitate);
și
b) **Diagnostic de sindrom Cushing endogen confirmat biologic**, prin prezența a cel puțin două teste pozitive dintre următoarele:
- lipsa supresiei cortizolului seric/plasmatic < 1,8 μg/dl (50 nmol/l) după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau după testul cu dexametazonă în doză mică (2 mg/zi timp de 2 zile);
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar (CLU) din urina de 24 de ore, peste limita superioară a intervalului de referință;
- pierderea ritmului circadian al secreției de cortizol, evidențiată prin două valori crescute ale cortizolului salivar (LNSC, late night salivary cortisol) sau seric/plasmatic la ora 23:00

**II.2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului**
Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

a) **Documentarea hipercortizolismului activ**, prin teste biochimice adecvate diagnosticului (nu mai vechi de 3 luni), incluzând, după caz:
- test de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau test cu dexametazonă în doză mică (2 mg/zi timp de 2 zile);
- CLU din urina pe 24 de ore (cel puțin două determinări);
- cortizol salivar sau seric/plasmatic la ora 23:00 (pentru evaluarea pierderii ritmului circadian al secreției de cortizol; cel puțin două determinări);

b) **Evaluare etiologică**, după caz:
- ACTH seric/plasmatic
- investigații imagistice (RMN hipofizar / CT sau RMN suprarenale / alte investigații de localizare, în funcție de etiologie).

c) **Bilanț biologic și clinic util pentru siguranță și monitorizare**:
- electroliți (Na, K ,Mg), funcție renală;
- teste hepatice (ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală);
- glicemie și, după caz, hemoglobină glicată (HbA1c);
- evaluare cardiologică și electrocardiogramă (EKG) bazală.

d) **La femei cu potențial fertil**:
- excluderea sarcinii înainte de inițierea tratamentului;
- recomandarea unei metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului.

**III. Contraindicații și criterii de excludere**
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului;
- sarcină sau alăptare;
- imposibilitatea asigurării monitorizării biochimice și clinice necesare pentru ajustarea dozei și supravegherea siguranței tratamentului;
- hipokaliemie și/sau hipomagneziemie severe, necontrolate la inițiere, până la corectare și asigurarea monitorizării adecvate;
- prelungirea intervalului QTc documentată și/sau risc crescut de aritmii ventriculare, în absența evaluării cardiologice și a posibilității de monitorizare corespunzătoare;
- tratament concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT, dacă nu este posibilă ajustarea terapiei și monitorizarea corespunzătoare.

**IV. Posologie / Recomandări privind administrarea de OSILODROSTATUM**
Tratamentul cu Osilodrostatum se inițiază și se monitorizează de către medici cu experiență în managementul sindromului Cushing endogen, cu acces la monitorizare biochimică adecvată, având în vedere necesitatea ajustării dozei în funcție de valorile cortizolului (plasmatic/seric matinal și urinar) și de răspunsul clinic.

**Mod de administrare**
- Administrare orală.
- Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

**Doza inițială**
- Doza inițială recomandată este de 2 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală: 4 mg/zi).
- La pacienții de origine asiatică, doza inițială recomandată este de 1 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală: 2 mg/zi).

**Ajustarea dozei (titrare)**
- Doza se ajustează individual, cu scopul obținerii controlului biochimic al hipercortizolismului și al răspunsului clinic.
- Creșterea dozei se face treptat, inițial în trepte de 1 mg sau 2 mg per priză (de exemplu, creștere cu 1 mg x 2 prize = +2 mg/zi), în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale.
- Modificările de doză nu trebuie efectuate mai frecvent de o dată la 1–2 săptămâni.
- Decizia de creștere a dozei se bazează pe evaluările biochimice ale cortizolului (plasmatic/seric matinal și urinar) și pe răspunsul clinic.

**Monitorizarea în cursul titrării și după stabilizarea dozei**

- Se recomandă monitorizarea valorilor cortizolului (cortizol plasmatic/seric matinal și/sau CLU urina de 24 de ore și) la intervale de 1–2 săptămâni, până la obținerea și menținerea unui răspuns clinic și biochimic adecvat.
- După stabilirea dozei eficace, monitorizarea poate fi efectuată la intervale mai mari, în funcție de evoluția clinică.
- În situații selecționate, în special la pacienți cu discrepanțe între datele clinice și valorile CLU, se poate utiliza determinarea cortizolului salivar nocturn (ora 23:00, LNSC) pentru evaluarea controlului ritmului circadian al secreției de cortizol. LNSC nu înlocuiește CLU ca parametru principal de ajustare a dozei.

**Reducerea dozei / întreruperea temporară**

- Doza de Osilodrostatum trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă:
  - valorile cortizolului plasmatic/seric matinal se situează sub limita inferioară a valorilor normale; sau
  - valorile cortizolului plasmatic/seric matinal scad rapid către limita inferioară a intervalului de referință; sau
  - pacientul prezintă semne/simptome sugestive de hipocortizolism sau modificări paraclinice asociate sugestive pentru hipocortizolism (de exemplu hipoglicemie, hiponatremie și/sau hiperpotasemie).
- Administrarea poate fi reluată după remiterea simptomelor și/sau a modificărilor paraclinice menționate mai sus, cu o doză mai mică, cu condiția ca valorile cortizolului plasmatic/seric matinal să fie peste limita inferioară a valorilor normale, în absența substituției cu glucocorticoizi.

**Doza de întreținere**

- Doza de întreținere este individualizată.
- În studiile clinice, doza uzuală de întreținere a variat între 2 mg și 7 mg de două ori/zi

**Doza maximă**

Doza maximă recomandată este de 30 mg de două ori/zi.

**Doză omisă**

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să administreze doza următoare la ora programată. Doza următoare nu trebuie dublată.

**Grupe speciale de pacienți**

- Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei; valorile de CLU trebuie interpretate cu precauție în insuficiența renală moderată-severă, fiind avute în vedere metode alternative de monitorizare a cortizolului.
- Insuficiență hepatică: Child-Pugh A – fără ajustare; Child-Pugh B – doza inițială recomandată 1 mg de două ori pe zi; Child-Pugh C – doza inițială recomandată 1 mg o dată pe zi, seara, cu creștere inițială în trepte până la 1 mg de două ori pe zi; în timpul creșterii dozei poate fi necesară monitorizare mai frecventă.
- Substanțe care, administrate concomitent cu Osilodrostatum pot altera eficiența tratamentului:
  - Inductori CYP (reduc eficacicatea Osilodrostatum): Carbamazepina, Fenitoina, Rifampicina, Atorvastatina, Verapamil, Amitriptilina, Rifampicina

- Inhibitori CYP (cresc concentratia Osilodostat): Ketoconazole, Itraconazole, Claritromicina, Ritonavir, Diltiazem, Cafeina
- Coadministrare cu medicamente cu efect asupra intervalului QT – Amiodarona, Amisulprid, Amitriptilina, Citalopram.

**Notă:** Pentru facilitarea prescrierii în funcție de doza zilnică totală și combinațiile disponibile de comprimate (1 mg, 5 mg, 10 mg), se poate utiliza anexa de calcul al dozelor și al necesarului estimativ de cutii/lună. Anexa de calcul (Anexa 1) acoperă intervale de doză zilnică totală de 4–20 mg/zi, 21–40 mg/zi și 41–60 mg/zi, cu exemple de administrare dimineața/seara și număr estimativ de cutii/lună.

**V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu OSILODROSTATUM**

Obiectivul terapeutic este controlul biochimic al hipercortizolismului, în principal documentat prin normalizarea cortizolului seric/plasmatic matinal sau CLU/24 ore. În studiile clinice, răspunsul complet a fost definit ca valoarea medie a CLU/24 h ≤ limita superioară a normalului (ULN).

Monitorizarea frecventă a valorilor cortizolului în perioada de titrare (la intervale de 1–2 săptămâni), prevăzută la secțiunea IV, are rol în ajustarea dozei și nu înlocuiește evaluarea periodică a beneficiului terapeutic.

1. **În perioada de titrare și până la obținerea unei doze eficace**, pacienții vor fi evaluați clinic și biochimic la intervale de 1–2 săptămâni, în vederea ajustării dozei, pe baza:
   - examenului clinic; EKG, Na, K
   - măsurării cortizolului plasmatic/seric matinal și a CLU/24h (ideal media unor determinări repetate), în funcție de disponibilitate și de situațiile în care interpretarea CLU necesită prudență (de exemplu, insuficiență renală moderată-severă).
   - în cazuri particulare (variabilitate mare a CLU, suspiciune de control biochimic incomplet în prezența normalizării CLU), se poate lua în considerare determinarea cortizolului salivar nocturn (LNSC) ca parametru suplimentar de evaluare a restaurării ritmului circadian.

2. **După stabilirea unei doze eficace și menținerea unui răspuns clinic și biochimic adecvat**, pacienții vor fi reevaluați periodic, la intervale mai mari, în funcție de evoluția clinică (de regulă la 1–3 luni inițial, ulterior la 3–6 luni), incluzând:
   - examen clinic și parametri metabolici asociați hipercortizolismului (tensiune arterială, greutate/IMC, status glicemic, profil lipidic, Na, K), precum și evaluarea comorbidităților (de ex-HTA, osteoporoză/fracturi);
   - EKG
   - monitorizare biochimică a cortizolului (cortizol plasmatic/seric matinal și CLU/24 h).
   - în cazuri particulare (variabilitate mare a CLU, suspiciune de control biochimic incomplet în prezența normalizării CLU), se poate lua în considerare determinarea cortizolului salivar nocturn (LNSC) ca parametru suplimentar de evaluare a restaurării ritmului circadian.

3. **Aprecierea răspunsului terapeutic** se realizează prin corelarea datelor clinice și biochimice, după cum urmează:

- **răspuns complet**: normalizarea cortizol seric/plasmatic matinal sau CLU/24 h (valoarea medie ≤ ULN), asociată cu ameliorare clinică;
- **răspuns parțial**: scădere a valorilor cortizol seric/plasmatic matinal sau CLU față de valoarea inițială, fără normalizare completă, asociată cu ameliorare clinică;
- **lipsa răspunsului terapeutic**: absența ameliorării clinice și/sau lipsa controlului biochimic al hipercortizolismului, în condițiile unei titrări adecvate și ale tolerabilității tratamentului.

## VI. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu OSILODROSTATUM

1. **Monitorizarea hipocortizolismului / insuficienței suprarenale**
   - Evenimente asociate hipocortizolismului pot apărea în orice moment pe durata tratamentului și după întreruperea acestuia; valorile cortizolului plasmatic/seric matinal trebuie monitorizate la intervale regulate de timp. Se recomandă monitorizare mai frecventă, mai ales în condițiile unui necesar crescut de cortizol (stres fizic/psihologic) sau în timpul modificărilor terapiilor concomitente care pot influența expunerea la Osilodrostatum.
   - În cazul suspiciunii clinice de hipocortizolism (ex. greață, vărsături, fatigabilitate, dureri abdominale, pierderea apetitului, amețeală/hipotensiune), se vor măsura imediat valorile cortizolului plasmatic/seric și se va lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea temporară; la nevoie, se instituie substituție cu glucocorticoizi.
   - Determinarea LNSC nu este recomandată pentru evaluarea hipocortizolismului indus de tratament.

2. **Sindromul de sevraj la glucocorticoizi (Glucocorticoid Withdrawal Syndrome – GWS)**
   - În cursul tratamentului cu Osilodrostatum, în special în faza de titrare sau în contextul unei reduceri rapide a hipercortizolismului, poate apărea un tablou clinic caracterizat prin fatigabilitate marcată, astenie, greață, mialgii, artralgii, hipotensiune ușoară, cefalee sau disconfort abdominal, în absența unui hipocortizolism biochimic franc. Acest tablou este descris ca sindrom de sevraj la glucocorticoizi (Glucocorticoid Withdrawal Syndrome – GWS) și reflectă adaptarea fiziologică la scăderea expunerii cronice la concentrații suprafiziologice de cortizol.
   - GWS trebuie diferențiat de insuficiența suprarenală indusă de tratament, întrucât valorile cortizolului plasmatic/seric matinal pot fi în interval normal sau la limita inferioară a normalului.
   - Decizia de ajustare a dozei sau de inițiere a substituției cu glucocorticoizi trebuie să se bazeze pe corelarea atentă a simptomatologiei cu valorile cortizolului și cu dinamica acestora, evitând reducerea excesivă sau întreruperea nejustificată a tratamentului în situațiile în care se suspectează GWS.

3. **Monitorizarea electroliților și a efectelor legate de precursori steroizi**
   - Determinarea periodică a potasiului seric (și corectarea hipokaliemiei), în special în faza de titrare și ulterior conform evoluției clinice; hipokaliemia poate apărea sub tratament.
   - La femei, se recomandă monitorizarea clinică a semnelor de hiperandrogenism (acnee, hirsutism), având în vedere creșterea precursorilor steroizi și creșterea valorilor androgenilor în unele cazuri.

4. **Monitorizarea funcției cardiace (QT)**

Având în vedere riscul de prelungire a intervalului QT:

- EKG se efectuează înainte de inițiere, după inițiere (în decurs de 1 săptămână) și ulterior când este clinic indicat;

- se recomandă prudență la pacienții cu boală cardiovasculară semnificativă și/sau la asocierea cu medicamente care pot prelungi QT;
- corectarea hipokaliemiei/ hipomagneziemiei este obligatorie.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- reacții adverse severe sau toxicitate inacceptabilă, inclusiv episoade repetate/severe de hipocortizolism/insuficiență suprarenală care nu pot fi controlate prin ajustarea dozei și/sau alte măsuri terapeutice;
- tratamentul se întrerupe temporar la pacienții cu QTc ≥ 480 ms sau creștere > 60 ms față de valoarea inițială, și permanent la apariția aritmiilor ventriculare sau a altor evenimente cardiovasculare severe, confirmate ECG și evaluate cardiologic
- lipsa aderenței pacientului la tratament și/sau monitorizare;
- imposibilitatea menținerii monitorizării biochimice și clinice adecvate, necesare ajustării dozei și supravegherii siguranței tratamentului;
- sarcină apărută în cursul tratamentului.
- lipsa răspunsului terapeutic, definită prin absența ameliorării clinice și/sau lipsa controlului biochimic al hipercortizolismului, în condițiile unei titrări adecvate și ale tolerabilității tratamentului;
- pierderea răspunsului terapeutic după un răspuns inițial, evidențiată prin agravare clinică și/sau pierderea controlului biochimic al hipercortizolismului, în pofida ajustării adecvate a dozei;
- tratamentul cu Osilodrostatum trebuie reevaluat și se va avea în vedere întreruperea definitivă la pacienții care dezvoltă progresia unui adenom hipofizar corticotrof invaziv, confirmat imagistic (RMN hipofizar).

În cazul întreruperii temporare, tratamentul poate fi reluat ulterior, la o doză mai mică, dacă situația clinică permite, cu respectarea criteriilor de monitorizare și ajustare a dozei.

**VIII. Prescriptori**

Inițierea tratamentului cu Osilodrostatum, stabilirea indicației terapeutice și evaluarea la 6 luni se realizează într-un centru de diagnostic din cadrul unei clinici universitare din București, Cluj, Iași, Timișoara, Târgu Mureș cu experiență în managementul sindromului Cushing endogen și cu acces la monitorizare biochimică adecvată.

Ulterior, între evaluările periodice efectuate în centrul universitar, tratamentul poate fi continuat de către medicul endocrinolog din teritoriu **în baza scrisorii medicale și a recomandărilor ulterioare**, cu respectarea indicațiilor privind monitorizarea și ajustarea dozei stabilite de acesta, în funcție de evaluările biochimice ale cortizolului plasmatic/seric matinal și urinar și de răspunsul clinic.

**Anexa 1**

## A. Schema orientativă de titrare a dozei de Osilodrostatum și calcul al necesarului lunar de comprimate (1 mg / 5 mg / 10 mg) - interval doză zilnică totală: 4–20 mg/zi

| | Doza Zilnica | Administrare Diminata / Seara | Administrare zilnica - Dimineata / Seara Nr. Comprimate x mg / zi cpr x 1 mg | cpr x 5 mg | cpr x 10 mg | 60 cpr / Cutie Numar CT / Luna 1 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Initiere Tratament | **4 mg/zi** | **2mg - 0 - 2mg** | **2x1mg - 0 - 2x1mg** | - | - | **2** | - | - |
| | 6 mg/zi | 3mg - 0 - 3mg | 3x1mg - 0 - 3x1mg | - | - | 3 | - | - |
| | 8 mg/zi | 4mg - 0 - 4mg | 4x1mg - 0 - 4x1mg | - | - | 4 | - | - |
| | 10 mg/zi | 5mg - 0 - 5mg | - | 1x5mg - 0 - 1x5mg | - | | 1 | - |
| | 12 mg/zi | 6mg - 0 - 6mg | 1x1mg - 0 - 1x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | - | 1 | 1 | - |
| | 14 mg/zi | 7mg - 0 - 7mg | 2x1mg - 0 - 2x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | - | 2 | 1 | - |
| | 16 mg/zi | 8mg - 0 - 8mg | 3x1mg - 0 - 3x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | - | 3 | 1 | - |
| | 18 mg/zi | 9mg - 0 - 9mg | 4x1mg - 0 - 4x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | - | 4 | 1 | - |
| | 20 mg/zi | 10mg - 0 - 10mg | - | - | 1x10mg - 0 - 1x10mg | - | - | 1 |

## B . Schema orientativă de titrare a dozei de Osilodrostatum și calcul al necesarului lunar de comprimate (1 mg / 5 mg / 10 mg) - interval doză zilnică totală: 21–40 mg/zi

| Doza Zilnica | Administrare Diminata / Seara | Administrare zilnica Nr. Comprimate x mg 1 mg | 5 mg | 10 mg | 60 cpr / Cutie Numar CT / Luna 1 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 mg/zi | 11mg - 0 - 11mg | 1x1mg - 0 - 1x1mg | - | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 1 | - | 1 |
| 24 mg/zi | 12mg - 0 - 12mg | 2x1mg - 0 - 2x1mg | - | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 2 | - | 1 |
| 26 mg/zi | 13mg - 0 - 13mg | 3x1mg - 0 - 3x1mg | - | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 3 | - | 1 |
| 28 mg/zi | 14mg - 0 - 14mg | 4x1mg - 0 - 4x1mg | - | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 4 | - | 1 |
| 30 mg/zi | 15mg - 0 - 15mg | - | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 1x10mg - 0 - 1x10mg | - | 1 | 1 |
| 32 mg/zi | 16mg - 0 - 16mg | 1x1mg - 0 - 1x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 1 | 1 | 1 |
| 34 mg/zi | 17mg - 0 - 17mg | 2x1mg - 0 - 2x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 2 | 1 | 1 |
| 36 mg/zi | 18mg - 0 - 18mg | 3x1mg - 0 - 3x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 3 | 1 | 1 |
| 38 mg/zi | 19mg - 0 - 19mg | 4x1mg - 0 - 4x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 1x10mg - 0 - 1x10mg | 4 | 1 | 1 |
| 40 mg/zi | 20mg - 0 - 20mg | - | - | 2x10mg - 0 - 2x10mg | - | - | 2 |

## C. Schema orientativă de titrare a dozei de Osilodrostatum și calcul al necesarului lunar de comprimate (1 mg / 5 mg / 10 mg) - interval doză zilnică totală: 41–60 mg/zi

| Doza Zilnica | Administrare Diminata / Seara | Administrare zilnica Nr. Comprimate x mg 1 mg | 5 mg | 10 mg | 60 cpr / Cutie Numar CT / Luna 1 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 42 mg/zi | 21mg - 0 - 21mg | 1x1mg - 0 - 1x1mg | - | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 1 | - | 2 |
| 44 mg/zi | 22mg - 0 - 22mg | 2x1mg - 0 - 2x1mg | - | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 2 | - | 2 |
| 46 mg/zi | 23mg - 0 - 23mg | 3x1mg - 0 - 3x1mg | - | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 3 | - | 2 |
| 48 mg/zi | 24mg - 0 - 24mg | 4x1mg - 0 - 4x1mg | - | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 4 | - | 2 |
| 50 mg/zi | 25mg - 0 - 25mg | - | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 2x10mg - 0 - 2x10mg | - | 1 | 2 |
| 52 mg/zi | 26mg - 0 - 26mg | 1x1mg - 0 - 1x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 1 | 1 | 2 |
| 54 mg/zi | 27mg - 0 - 27mg | 2x1mg - 0 - 2x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 2 | 1 | 2 |
| 56 mg/zi | 28mg - 0 - 28mg | 3x1mg - 0 - 3x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 3 | 1 | 2 |
| 58 mg/zi | 29mg - 0 - 29mg | 4x1mg - 0 - 4x1mg | 1x5mg - 0 - 1x5mg | 2x10mg - 0 - 2x10mg | 4 | 1 | 2 |
| 60 mg/zi | 30mg - 0 - 30mg | - | - | 3x10mg - 0 - 3x10mg | - | - | 3 |

**33. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 406 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 407, cod (L04AC03): DCI ANAKINRA cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 407, cod (L04AC03): DCI ANAKINRA**

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

**Anakinra este indicat pentru tratamentul:**

a) **febrei mediteraneene familiale (FMF),** la pacienți cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină
b) **sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS),** inclusiv:
   - **Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)**
   - **Sindromul Muckle-Wells (MWS)**
   - **Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)**

**II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:**

**1. Criterii de includere**

1.1 Diagnostic confirmat de:

a. febra mediteraneana familiala (FMF), la pacienți cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină
b. sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), inclusiv:
   - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
   - Sindromul Muckle-Wells (MWS)
   - Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)

1.2 Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, asociat sau nu cu valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

1.3 Tratamentul cu Anakinra se recomandă la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de minimum 8 luni sau cu o greutate de minimum 10 kg.

In evaluarea pacientului, medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc;
- Modificări ale investigațiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie și trombocitoză, anemie, creșterea reactanților de fază acută.
- Se mai pot folosi, după caz, pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncții lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creșteri ale nivelului de proteine, creșterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS și NOMID).

**2. Criterii de excludere:**

- Reacții de hipersensibilitate severă sau intoleranță la Anakinra
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului / reprezentantului legal al pacientului (pentru minori) faţă de tratament
- Pierderea calităţii de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

**III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze**:

**Doze:**

**a. Febra mediteraneana familiala:**

Doza recomandată pentru pacienți cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. La pacienții cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi.

**b. Sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS), inclusiv:**

- **Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)**
- **Sindromul Muckle-Wells (MWS)**
- **Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)**

***Doza inițială*** recomandată pentru toate subtipurile de CAPS este de 1-2 mg/kg/zi prin injectare subcutanată. Răspunsul terapeutic se reflectă în primul rând prin reducerea simptomelor clinice, cum sunt febră, erupții cutanate, dureri ale articulațiilor și cefalee, dar și a markerilor serici de inflamație (concentrațiile PCR/SAA) sau a apariției acutizărilor semnelor.

***Doza de întreținere pentru CAPS în formă moderată (FCAS, MWS în formă moderată):*** 1-2 mg/kg/zi (de obicei, pacienții sunt foarte bine controlați prin menținerea dozei inițiale recomandate).

***Doza de întreținere pentru CAPS în formă severă (MWS și NOMID/CINCA):*** creșterea dozei poate deveni necesară în decurs de 1-2 luni în funcție de răspunsul terapeutic. Doza uzuală de întreținere pentru CAPS în formă severă este de 3-4 mg/kg/zi, doză care poate fi ajustată la maximum 8 mg/kg/zi.

**Mod de administrare: -** subcutanată.

**IV. Contraindicații/ precauții:**

**Screening pentru tuberculoză**

Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză: incluzand o anamneză detaliată, teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold și radiografia toracică. Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu Anakinra și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu Anakinra.

Tratamentul cu Anakinra nu trebuie început la bolnavii cu infecții active si in principiu trebuie intrerupt daca se dezvoltă o infecție gravă. La bolnavii cu CAPS sau FMF cărora li s-a administrat Anakinra, există

riscul de acutizări ale bolii la întreruperea tratamentului; cu monitorizare atentă, tratamentul cu Anakinra poate fi continuat și în timpul unei infecții grave.
Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării de Anakinra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni preexistente care le pot crește predispoziția de a face aceste infecții.
Reacțiile alergice, inclusiv reacții anafilactice și angioedem, au fost raportate cu o frecvență redusă. Majoritatea acestor reacții au fost erupții cutanate maculo-papulare sau urticariene. Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie oprită administrarea de Anakinra și trebuie început tratamentul adecvat.

Anakinra se elimină prin filtrare glomerulară și metabolizare tubulară ulterioară. În consecință, clearance-ul plasmatic al Anakinra scade odată cu reducerea funcției renale. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CLcr 60 - 89 ml/min), dar trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (CLcr 30 - 59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv dializă, trebuie avută în vedere administrarea dozei prescrise de Anakinra o dată la două zile.

Nu trebuie început tratamentul cu Anakinra la pacienții cu neutropenie (NAN < 1,5 x $10^9$/l). Se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului, iar în timpul tratamentului numărul de neutrofile se va determina lunar în primele 6 luni de tratament și trimestrial după aceea. La pacienții care devin neutropenici (NAN < 1,5 x $10^9$/l), NAN trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.

La pacienții cu NOMID/CINCA la care s-au administrat doze crescute de Anakinra pe perioade lungi și care au prezentat depozite de amiloid la locul de injectare s-au raportat cazuri izolate de amiloidoză sistemică AILIRAP (proteină antagonist al receptorilor de IL-1). La pacienții cu depozite de amiloid la locul de injectare, confirmate, se recomandă ținerea sub observație pentru depistarea simptomelor de amiloidoză sistemică, inclusiv monitorizarea îndeaproape pentru proteinurie.

**V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice:**
- pacienții tratați cu Anakinra trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea semnelor si simptomelor clinice, a reactantilor de faza acuta.
- In formele severe de CAPS, dupa caz, pe lângă evaluarea simptomelor clinice și a markerilor de inflamație, se poate face, dupa caz, evaluarea inflamației SNC inclusiv a urechii interne (RMN sau CT, puncție lombară și audiologie) și a ochilor (evaluări oftalmologice), de obicei recomandate după primele 3 luni de tratament și ulterior, la fiecare 6 luni, până se identifică dozele de tratament eficiente. Atunci când pacienții sunt bine controlați din punct de vedere clinic, monitorizarea SNC și oftalmologică poate fi efectuată anual.

**VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului**
- Tratamentul cu Anakinra nu trebuie început la bolnavii cu neutropenie (NAN <1,5 x $10^9$/l)
- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu Anakinra la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.”

**34. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 407 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 408, cod (L04AJ01-MGg): DCI ECULIZUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 408, cod (L04AJ01-MGg): DCI ECULIZUMABUM**

**Considerații generale**

Miastenia gravis generalizată este o afecțiune autoimună caracterizată prin slăbiciune musculară fluctuantă, cel mai frecvent (80% – 85% din cazuri) determinată de autoanticorpi anti-receptor de acetilcolină (anti-AChR). Acești autoanticorpi declanșează activarea complementului la nivelul joncțiunii neuromusculare, ducând la formarea complexului de atac membranar (C5b-9), la lezarea membranei postsinaptice și la scăderea densității receptorilor AChR, cu afectarea consecutivă a transmiterii neuromusculare.

Eculizumabum, un anticorp monoclonal anti-C5, blochează activarea complementului terminal prin captarea C5 si inhibarea generării C5a și a formării C5b-9, intervenind asupra unui mecanism patogenic esențial în miastenia gravis generalizată anti-AChR pozitivă.

Administrarea Eculizumabum se asociază cu creșterea riscului de infecții meningococice; prin urmare, sunt necesare măsuri obligatorii de prevenție, incluzând vaccinarea adecvată, profilaxia antibiotică atunci când este indicată și informarea/educarea pacientului privind riscurile și semnele de alarmă.

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

Eculizumabum este indicat pentru tratamentul **adulților** cu **miastenia gravis generalizată, forma refractara,** cu **status pozitiv pentru anticorpi anti-receptori de acetilcolină (AChR)**.

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 385 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere**

Sunt eligibili pentru inițiere pacienții care îndeplinesc cumulativ următoarele condiții:

- **vârsta ≥18 ani la momentul inițierii,**
- **diagnostic de miastenie gravis generalizată,**
- **clasificare MGFA II–IV,**
- **anticorpi anti-AChR pozitivi documentați**

și medicul curant considera ca pacientul prezinta o **forma refractara de boala**, afandu-se in una din urmatoarele situatii:

- prezintă **afectare clinică persistentă în pofida terapiei standard adecvate** sau
- **este imposibila optimizarea tratamentului** din cauza comorbidităților asociate sau a toxității sau intoleranțelor la tratamentul de fond, fapt care împiedică atingerea dozelor sau utilizarea combinațiilor eficiente.

**III. Criterii de excludere**

Nu sunt eligibili pentru inițiera tratamentului cu Eculizumabum pacientii:

- cu **miastenie oculară izolată (MGFA I)** si **MGFA V**
- cu **anti-AChR negativi**,

- cu **infecție meningococică netratată**
- la care nu pot fi respectate condițiile obligatorii de prevenție prin vaccinare si/sau profilaxia antibiotica a infecției meningococice.
- care nu au fost **vaccinați împotriva Neisseria meningitidis** cu minim 2 saptamani inaintea initierii terapiei, cu excepția situației în care primesc **profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare** (când inițierea este necesară mai devreme).
- cu **hipersensibilitate** la Eculizumabum, proteine murinice sau excipienți.

**IV. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica***

Înainte de inițierea Eculizumabum la pacienții cu MGg anti-AChR, se documentează statusul clinic și necesitatea terapeutică, prin examen clinic neurologic și evaluare standardizată (MG-ADL, QMG, clasificare MGFA).

Pentru prevenirea infecțiilor meningococice, vaccinarea acoperind serogrupurile A, C, Y, W135 și B se realizează cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului.

Dacă inițierea tratamentului nu poate fi amânată, se administrează vaccinarea concomitent cu debutul terapiei și se instituie profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare.

***Doze și mod de administrare***

Tratamentul trebuie administrat de personal medical, sub supravegherea unui medic cu experiență. Eculizumabum se administrează exclusiv în **perfuzie intravenoasă**; **nu se administrează în bolus.**

La pacienti adulti adulți (≥ 18 ani) schema de administrare constă într-o:

- **perioadă de încărcare** de 4 săptămâni:
  - în primele 4 săptămâni se administrează **900 mg** săptămânal
- urmată de o **perioada de întreținere**:
  - în săptămâna 5 se administrează **1200 mg**;
  - ulterior se administrează **1200 mg la fiecare 14 ± 2 zile**.

Forma de prezentare este de soluție concentrată pentru perfuzie, conținând 300 mg Eculizumabum per flaconul de 30 mL (avand concentratia de 10 mg/mL), care se diluează înainte de administrare pentru a se obține o concentrație de 5 mg / ml a soluției perfuzabile.

Înainte de utilizare flaconul va fi păstrat la frigider (2 – 8 grade Celsius). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumina. Flacoanele de Eculizumabum aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider pentru o singură perioadă, de cel mult 3 zile. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider.

Înainte de administrare, soluția de Eculizumabum trebuie verificată vizual și nu va fi utilizată dacă se constată particule sau modificări de culoare.

Diluarea se realizează conform regulilor de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia. Soluția de Eculizumabum va fi extrasă din flacon cu seringa sterilă. Diluarea se va face în solvent clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă sau dextroză 5% în apă.

Se va dilua la o concentrație de 5 mg / ml. Soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Astfel, volumul final al soluției diluate la 5 mg/ml este de:
- 180 ml pentru dozele de 900 mg
- 240 ml pentru dozele de 1200 mg

Punga de perfuzie se va agita ușor pentru a asigura amestecarea completă a substanței active cu solventul.

Înainte de administrare, soluția de perfuzat trebuie lăsată să ajungă la temperature camerei.

Nu se va amesteca cu alt preparat în afara solvenților menționați mai sus.

Soluția diluată de Eculizumabum se administrează intravenos , în decurs de 25 – 45 minute (35 minute +/- 10 minute) la pacienții adulți, în perfuzie simplă, pe injectomat sau pe pompă de perfuzie.

În timpul adminstrării, nu este necesară protejarea de lumina a soluției diluate de Eculizumabum.

Pacienții trebuie monitorizați timp de o(1) oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrări, rata de perfuzie poate fi scăzută sau se va întrerupe la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două (2) ore la adulți.

Orice cantitate de medicament rămasă neutilizată în flacon și orice material rezidual rezultat în urma tratamentului trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Decizia administrării perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Datele de siguranță disponibile care susțin administrarea perfuziilor la domiciliu sunt limitate. Se recomandă precauții suplimentare în cazul pregătirii administrării perfuziilor la domiciliu, cum ar fi disponibilitatea tratamentului de urgență a reacțiilor la perfuzare sau a anafilaxiei.

***Doze suplimentare în situații speciale***
S-a demonstrat că schimbul de plasmă (SP), plasmafereza (PF) și imunoglobulina intravenoasă (Ig i.v.) reduc concentrațiile serice de Eculizumabum. În aceste situații este necesară o doză suplimentară de Eculizumabum.
In tabelul urmator sunt listate recomandările referitoare la dozele suplimentare de Eculizumabum în cazul tratamentului concomitent cu SP, PF, TP sau Ig i.v..

| **Intervenție concomitentă** | **Ultima doză Eculizumabum** | **Doză suplimentară** | **Moment** |
|---|---|---|---|
| Plasmafereză /schimb plasmă | ≥600 mg | 600 mg la fiecare sesiune | în 60 min după sesiune |
| Plasmă proaspăt congelată | ≥300 mg | 300 mg la fiecare transfuzie | cu 60 min înainte |
| IVIg | ≥900 mg | 600 mg per ciclu IVIg | cât mai curând după IVIg |

Utilizarea concomitentă a Eculizumabum cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) poate reduce eficacitatea Eculizumabum. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a Eculizumabum.
Utilizarea concomitentă a Eculizumabum cu blocanți ai receptorilor Fc neonatali (FcRn) poate să scadă expunerile sistemice și poate reduce eficacitatea Eculizumabum.
Se recomandă intotdeauna monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a Eculizumabum.

**V. Atenționări și precauții speciale**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecție meningococică

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Eculizumabum crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup. Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumabum, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumabum depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienților cărora li se inițiază tratamentul cu Eculizumabum la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra tuturor serogrupurilor disponibile, inclusiv A, C, Y, W 135 și B pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați și revaccinați în conformitate cu ghidurile naționale curente privind vaccinările.
Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv MGg refractară, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt exacerbarea MG (MGg refractară). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.
Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene.
S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Eculizumabum.
Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Eculizumabum.
Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală.

Alte infecții sistemice

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Eculizumabum trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienților, pentru a creşte gradul de conştientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Reacții la perfuzare

Administrarea Eculizumabum poate determina reacții la perfuzare sau imunogenitate, care pot provoca reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie). În studiile clinice, 1 (0,9%) pacient cu MGg refractară a dezvoltat o reacție la perfuzare, ceea ce a necesitat întreruperea administrării. Administrarea trebuie întreruptă la toți pacienții care prezintă reacții la perfuzare, asigurându-se tratamentul medical adecvat.

Imunogenitate

Au fost detectate răspunsuri imune rare de anticorpi, la pacienții tratați cu Eculizumabum.

Într-un studiu controlat cu placebo în MGg refractară, niciunul (0/62) dintre pacienții tratați cu Eculizumabum nu a prezentat răspuns cu anticorpi antimedicament pe parcursul tratamentului activ cu durata de 26 săptămâni, în timp ce, într-un studiu de extensie în MGg refractară, o proporție de 3/117 (2,6%) au prezentat in general rezultate pozitive pentru AAM la orice vizită după cea de la momentul inițial. Rezultatele pozitive pentru AAM au părut a fi tranzitorii, deoarece titrurile pozitive nu au fost observate la vizitele ulterioare și nu s-au constatat date clinice la acești pacienți care să sugereze un efect cu titruri de AAM pozitive.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu Eculizumabum, se recomandă ca pacienții cu MGg refractară să inițieze imunizările în conformitate cu ghidurile de vaccinare curente. În afară de aceasta, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu minimum 2 săptămâni înainte de tratamentul, cu excepția cazului în care riscul pe care îl comportă întârzierea tratamentului depășește riscul de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienții care inițiază tratamentul la mai puțin de 2 săptămâni după ce le-a fost administrat un vaccin meningococic tetravalent trebuie să primească un tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra tuturor serogrupurilor disponibile, inclusiv A, C, Y, W 135 și B pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați și revaccinați în conformitate cu ghidurile naționale curente privind vaccinările .

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv, MGg refractară, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt exacerbarea MG (MGg refractară). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Tratament anticoagulant

Tratamentul cu Eculizumabum nu trebuie să conducă la modificarea tratamentului anticoagulant.

Tratamente imunosupresoare și anticolinesterază

*MGg refractară*

La scăderea sau întreruperea tratamentelor imunosupresoare sau anticolinesterază, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor de exacerbare a bolii.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului şi timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu Eculizumabum.

Sarcina

Nu există studii controlate la femeile gravide tratate cu Eculizumabum. Datele provenite de la un număr limitat de sarcini expuse la Eculizumabum (rezultatele a mai puțin de 300 sarcini) indică faptul că nu există un risc crescut de malformații fetale sau toxicitate feto-neonatală. Cu toate acestea, din cauza absenței unor studii bine controlate, rămân unele incertitudini. Prin urmare, se recomandă o analiză individuală a raportului beneficiu/risc înainte de începerea şi în timpul tratamentului cu Eculizumabum la femeile gravide. Dacă un atare tratament este considerat necesar în timpul sarcinii, se recomandă o monitorizare maternă şi fetală atentă, conform ghidurilor locale.

Imunoglobulina umană IgG traversează bariera feto-placentară şi, astfel, Eculizumabum ar putea determina inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale. De aceea, Eculizumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că Eculizumabum nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza datelor disponibile limitate, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării şi sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de Eculizumabum la mamă şi cu orice reacţii adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de Eculizumabum sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu Eculizumabum cu privire la fertilitate.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului trebuie sa aiba in vedere două dimensiuni:

- eficacitatea clinică/funcțională şi
- siguranța (tolerabilitatea tratamentului)

**Eficacitatea** se urmăreşte prin evaluări clinice repetate, recomandat:

- **MG-ADL** periodic (initial la 12 saptamani , 26 saptamani , iar ulterior pentru pentru pacienții cu raspuns terapeutic din 6 in 6 luni, sau ori de cate ori este nevoie).
- **MG- QMG** la inițiere şi la reevaluări (initial la 12 saptamani , 26 saptamani , iar ulterior pentru pentru pacienții cu raspuns terapeutic din 6 in 6 luni, sau ori de cate ori este nevoie.)

Se va documenta necesarul de tratamente "rescue" (IVIg/PLEX), numărul exacerbărilor, spitalizările, precum şi posibilitatea reducerii corticosteroizilor / imunosupresoarelor de fond, cu atenție la riscul de exacerbare.

Se recomandă monitorizare atentă la scăderea/oprirea terapiilor concomitente.

**Siguranța i**nclude monitorizare pentru reacții la perfuzie (inclusiv hipersensibilitate / anafilaxie), supraveghere clinică pentru depistarea cat mai precoce a eventualelor infecții, verificarea completării vaccinărilor / rapelurilor şi menținerea trasabilității (nume medicament şi lot).

**VII. Criterii de continuare și criterii de întrerupere**

**Beneficiul terapeutic** va fi documentat prin evidențierea unei îmbunătățiri clinic relevante, definită prin cel puțin unul dintre următoarele:

- scăderea scorului MG-ADL cu un prag considerat semnificativ clinic (uzual ≥2 puncte, față de scorul inițial, începând cu evaluarea de la 12 săptămâni);
- scăderea scorului QMG (uzual ≥3 puncte față de scorul inițial, începând cu evaluarea de la 12 săptămâni );
- reducerea necesarului de IVIg/PLEX și a frecvenței exacerbărilor sau a spitalizărilor, în absența unor factori de confuzie majori (de exemplu, doze întârziate sau omise, infecții severe intercurente).

Pentru aceasta afecțiune se ia în considerare raspunsul clinic relevant documentat prin scale si lipsa exacerbarilor, conform parametrilor sus mentionati sau lipsa de raspuns incepand dupa un an.

**Etape de evaluare**

**evaluarea principală la 12 săptămâni**: Se recomandă documentarea răspunsului la 12 săptămâni prin MG-ADL (± QMG și/sau MGFA PIS, in centrele in care este implementat).

**evaluarea confirmatorie la 26 săptămâni**: Pacienții cu răspuns parțial la 12 săptămâni pot continua până la 26 săptămâni dacă există un semnal clinic de eficacitate și un profil de siguranță acceptabil, cu monitorizare și documentare periodică (MG-ADL/QMG ± MGFA PIS).

evaluări ulterioare: pacienții cu raspuns la tratament (care au obținut beneficiu clinic) vor fi evaluați din 6 in 6 luni sau oricand e nevoie.

**Utilizarea Eculizumabum în tratamentul MGg refractare a fost studiată numai în contextul administrării de lungă durată**. Pacienții care întrerup tratamentul cu Eculizumabum trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de exacerbare a bolii.

**Decizie de întrerupere** : Dacă la evaluarea principala (12 saptamana de tratament) coroborat si cu evaluarea confirmatorie (26 săptămâni de tratament), nu se constată dovezi ale beneficiului terapeutic se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

De asemenea, tratamentul se întrerupe dacă apar contraindicații sau riscuri majore, precum infecție meningococică, reacție severă de hipersensibilitate/anafilaxie, sau dacă lipsa eficacității este documentată in cursul etapelor de reevaluare, conform criteriilor de mai sus și deciziei medicului curant.

În cazul întreruperii tratamentului, pacientul trebuie monitorizat atent pentru semne de agravare care menționează necesitatea unei supravegheri stricte la întrerupere în MGg refractară.

**VIII. Prescriptori**

Inițierea și monitorizarea se recomandă a fi realizate de către **medici in specialitatea neurologie** din unitățile de specialitate prin care se derulează programul, care au capacitatea de a asigura perfuzarea, monitorizare post-perfuzie și managementul urgențelor legate de hipersensibilitate și infecții severe.

Medicii trebuie să fie familiarizați cu ghidul de prescriere destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Eculizumabum, să obțină acordul informat al acestora și să le pună la dispoziție un Ghid pentru pacient și un Card al pacientului.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă febră, cefalee asociată cu febră și/sau rigiditatea cefei sau sensibilitate la lumină, deoarece aceste semne pot indica o infecție meningococică.”

**35. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 408 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 409, cod (L04AJ01-TSNMO): DCI ECULIZUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 409, cod (L04AJ01-TSNMO): DCI ECULIZUMABUM**

**Considerații generale**

Tulburarea din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) este o boală autoimună inflamatorie rară și severă a sistemului nervos central, caracterizată frecvent prin prezența anticorpilor anti-aquaporină-4 (AQP4-IgG).

Boala are de regulă evoluție recidivantă, iar dizabilitatea se asociază în principal cu recuperarea incompletă după atacurile acute.

**I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

Eculizumabum este indicat pentru tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii.

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 371 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere**

- Vârsta ≥ 18 ani.
- Diagnostic de TSNMO stabilit și documentat de catre medicul neurolog (conform criteriilor utilizate în practica clinică).
- Status pozitiv pentru anticorpi anti - AQP4 (documentat prin buletin de laborator).
- Evoluție recidivantă documentată clinic.

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la Eculizumabum, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți.
- Infecție meningococică (Neisseria meningitidis) netratată.
- Nevaccinat recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care pacientul primește profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare.
- Refuzul pacientului de a accepta/continua tratamentul sau nerespectarea repetată a vizitelor obligatorii de monitorizare.

**IV. Tratament**

Obiectivele terapiei: prevenirea recăderilor viitoare prin imunoterapie de fond la pacienții eligibili.

***Evaluare pre-terapeutica***

Înainte de inițierea Eculizumabum la pacienții cu TSNMO sunt necesare:

- Examen neurologic complet și documentarea dizabilității (ex. EDSS) și a istoricului recăderilor.
- Istoric infecțios și status vaccinări; evaluare pentru infecții sistemice active.

Pentru prevenirea infecțiilor meningococice, vaccinarea acoperind serogrupurile A, C, Y, W135 și B se realizează cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului.
Dacă inițierea tratamentului nu poate fi amânată, se administrează vaccinarea concomitent cu debutul terapiei și se instituie profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare.

***Doze și mod de administrare***
Tratamentul trebuie administrat de personal medical, sub supravegherea unui medic cu experiență. Eculizumabum se administrează exclusiv în **perfuzie intravenoasă**; **nu se administrează în bolus.**

La pacienti adulti adulți (≥ 18 ani) schema de administrare constă într-o:
- **perioadă de încărcare** de 4 săptămâni:
  - în primele 4 săptămâni se administrează **900 mg** săptămânal
- urmată de o **perioada de întreținere**:
  - în săptămâna 5 se administrează **1200 mg**;
  - ulterior se administrează **1200 mg la fiecare 14 ± 2 zile**.

***Doze omise***
Întrucât schema este la interval fix (14 ± 2 zile) în întreținere, se recomandă ca doza omisă să fie administrată cât mai curând posibil, cu revenirea la intervalul țintă ulterior, fără comprimarea nejustificată a intervalelor; decizia se consemnează în foaia de observație de medicul curant.

Forma de prezentare este de soluție concentrată pentru perfuzie, conținând 300 mg Eculizumabum per flaconul de 30 mL (avand concentratia de 10 mg/mL), care se diluează înainte de administrare pentru a se obține o concentrație de 5 mg / ml a soluției perfuzabile.
Înainte de utilizare flaconul va fi păstrat la frigider (2 – 8 grade Celsius). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumina. Flacoanele de Eculizumabum aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider pentru o singură perioadă, de cel mult 3 zile. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider.
Înainte de administrare, soluția de Eculizumabum trebuie verificată vizual și nu va fi utilizată dacă se constată particule sau modificări de culoare.
Diluarea se realizează conform regulilor de bună practică, în special în cee ace privește asepsia. Soluția de Eculizumabum va fi extrasă din falcon cu seringa sterile. Diluarea se va face în solvent clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă sau dextroză 5% în apă.
Se va dilua la o concentrație de 5 mg / ml. Soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Astfel, volumul final al soluției diluate la 5 mg/ml este de:
- 180 ml pentru dozele de 900 mg
- 240 ml pentru dozele de 1200 mg

Punga de perfuzie se va agita ușor pentru a asigura amestecarea completă a substanței active cu solventul.
Înainte de administrare, soluția de perfuzat trebuie lăsată să ajungă la temperature camerei.
Nu se va amesteca cu alt preparat în afara solvenților menționați mai sus.
Soluția diluată de Eculizumabum se administrează intravenos , în decurs de 25 – 45 minute (35 minute +/- 10 minute) la pacienții adulți, în perfuzie simplă, pe injectomat sau pe pompă de perfuzie.
În timpul adminstrării, nu este necesară protejarea de lumina a soluției diluate de Eculizumabum.

Pacienții trebuie monitorizați timp de o (1) oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrări, rata de perfuzie poate fi scăzută sau se va întrerupe la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două (2) ore la adulți.
Orice cantitate de medicament rămasă neutilizată în flacon și orice material rezidual rezultat în urma tratamentului trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.
La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Decizia administrării perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.
Datele de siguranță disponibile care susțin administrarea perfuziilor la domiciliu sunt limitate. Se recomandă precauții suplimentare în cazul pregătirii administrării perfuziilor la domiciliu, cum ar fi disponibilitatea tratamentului de urgență a reacțiilor la perfuzare sau a anafilaxiei.

***Doze suplimentare în situații speciale***
S-a demonstrat că schimbul de plasmă (SP), plasmafereza (PF) și imunoglobulina intravenoasă (Ig i.v.) reduc concentrațiile serice de Eculizumabum. În aceste situații este necesară o doză suplimentară de Eculizumabum.
In tabelul urmator sunt listate recomandările referitoare la dozele suplimentare de Eculizumabum în cazul tratamentului concomitent cu SP, PF, TP sau Ig i.v..

| **Intervenție concomitentă** | **Ultima doză Eculizumabum** | **Doză suplimentară** | **Moment** |
|---|---|---|---|
| Plasmafereză / schimb plasmă | ≥600 mg | 600 mg la fiecare sesiune | în 60 min după sesiune |
| Plasmă proaspăt congelată | ≥300 mg | 300 mg la fiecare transfuzie | cu 60 min înainte |
| IVIg | ≥900 mg | 600 mg per ciclu IVIg | cât mai curând după IVIg |

Utilizarea concomitentă a Eculizumabum cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) poate reduce eficacitatea Eculizumabum. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a Eculizumabum.
Se recomandă intotdeauna monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a Eculizumabum.

**V. Atenționări și precauții speciale**
Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecție meningococică
Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Eculizumabum crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup. Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumabum, cu excepția cazului în care întârzierea

tratamentului cu Eculizumabum depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienților cărora li se inițiază tratamentul cu Eculizumabum la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra tuturor serogrupurilor disponibile, inclusiv A, C, Y, W 135 și B pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați și revaccinați în conformitate cu ghidurile naționale curente privind vaccinările.
Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv TNSMO, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum recidiva TSNMO. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.
Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene.
S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Eculizumabum. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Eculizumabum. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală.

Alte infecții sistemice
Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Eculizumabum trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.
Se recomandă informarea pacienților, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Reacții la perfuzare
Administrarea Eculizumabum poate determina reacții la perfuzare sau imunogenitate, care pot provoca reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie). Niciun pacient cu TSNMO nu a dezvoltat reacții la perfuzare în urma cărora să fie necesară întreruperea administrării eculiziumab. Administrarea trebuie întreruptă la toți pacienții care prezintă reacții la perfuzare, asigurându-se tratamentul medical adecvat.

Imunogenitate
Au fost detectate răspunsuri imune rare de anticorpi, la pacienții tratați cu Eculizumabum.
În cadrul unui studiu privind TSNMO controlat cu placebo, 2/95 (2,1%) dintre pacienții tratați cu Eculizumabum au prezentat răspuns al anticorpilor anti-medicament după momentul inițial. Ambii pacienți au avut status negativ pentru anticorpii neutralizanți. Probele cu status pozitiv pentru AAM au fost cu titru scăzut și tranzitorii. Nu a existat nicio corelație între apariția anticorpilor și răspunsul clinic sau reacțiile adverse.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu Eculizumabum, se recomandă ca pacienții cu TSNMO să inițieze imunizările în conformitate cu ghidurile de vaccinare curente. În afară de aceasta, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu minimum 2 săptămâni înainte de tratamentul, cu excepția cazului în care riscul pe care îl comportă întârzierea tratamentului depășește riscul de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienții care inițiază tratamentul la mai puțin de 2 săptămâni după ce le-a fost administrat un vaccin meningococic tetravalent trebuie să primească un tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra tuturor serogrupurilor disponibile, inclusiv A, C, Y, W 135 și B pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați și revaccinați în conformitate cu ghidurile naționale curente privind vaccinările .

Tratament anticoagulant
Tratamentul cu Eculizumabum nu trebuie să conducă la modificarea tratamentului anticoagulant.

Tratamente imunosupresoare
La scăderea sau încetarea tratamentului imunosupresor de fond, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor și simptomelor unei posibile recidive a TSNMO.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea
La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu Eculizumabum.

Sarcina
Nu există studii controlate la femeile gravide tratate cu Eculizumabum. Datele provenite de la un număr limitat de sarcini expuse la Eculizumabum (rezultatele a mai puțin de 300 sarcini) indică faptul că nu există un risc crescut de malformații fetale sau toxicitate feto-neonatală. Cu toate acestea, din cauza absenței unor studii bine controlate, rămân unele incertitudini. Prin urmare, se recomandă o analiză individuală a raportului beneficiu/risc înainte de începerea și în timpul tratamentului cu Eculizumabum la femeile gravide. Dacă un atare tratament este considerat necesar în timpul sarcinii, se recomandă o monitorizare maternă și fetală atentă, conform ghidurilor locale.
Imunoglobulina umană IgG traversează bariera feto-placentară și, astfel, Eculizumabum ar putea determina inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale. De aceea, Eculizumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea
Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că Eculizumabum nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza datelor disponibile limitate, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de Eculizumabum la mamă și cu orice reacții adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de Eculizumabum sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea
Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu Eculizumabum cu privire la fertilitate.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea taratmentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO.

Evaluarea eficacității se face prin:

- examen neurologic periodic (la 6 luni sau ori de câte ori este necesar),
- evaluarea dizabilității (ex. EDSS),
- evidența recăderilor, și
- IRM cerebral si cervico-dorsal conform practicii (de exemplu anual în primii 2 ani, apoi la nevoie).

Supraveghere pentru infecții (în special meningococice), reacții la perfuzie și evenimente adverse.

La pacienții cu evoluție favorabilă și fără reacții adverse severe, nu se recomandă oprirea arbitrară deoarece întreruperea poate fi urmată de recidivă; efectul întreruperii în TSNMO fiind incomplet caracterizat și necesită monitorizare atentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

Infecție meningococică sau suspiciune majoră care impune gestionare urgentă

Reacție severă de hipersensibilitate / anafilaxie sau reacție severă la perfuzie care contraindică reluarea.

Apariția unei situații clinice în care raportul beneficiu/risc devine nefavorabil (decizie medicală documentată).

La întrerupere, pacientul trebuie monitorizat atent pentru semne și simptome de recidivă TSNMO.

Eşecul tratamentului este evaluat in baza următoarelor semne:

- Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei;
- Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere - clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Reacţii adverse severe.

**VIII. Prescriptori**

Inițierea și monitorizarea se recomandă a fi realizate de către **medici in specialitatea neurologie** din unitățile de specialitate prin care se derulează programul, care au capacitatea de a asigura perfuzarea, monitorizare post-perfuzie și managementul urgențelor legate de hipersensibilitate și infecții severe.

medicii trebuie să fie familiarizați cu ghidul de prescriere destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Eculizumabum, să obțină acordul informat al acestora și să le pună la dispoziție un Ghid pentru pacient și un Card al pacientului.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă febră, cefalee asociată cu febră și/sau rigiditatea cefei sau sensibilitate la lumină, deoarece aceste semne pot indica o infecție meningococică.”

**36. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 409 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 410, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 410, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM**

**I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

**Pegcetacoplanum este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni..**

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. HPN este cauzata de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, si au rol in legarea complementului.

Pacientii sunt diagnosticati prin identificarea clonei HPN de cel putin 1% pe cel putin doua linii celulare hematopietice, prin imunofenotipare prin citometrie in flux, si primesc tratament cu inhibitor de complement daca au clona majora HPN de cel putin 10% si criterii de initiere a tratamentului.

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici in timpul tratamentului cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la Pegcetacoplanum sau la oricare dintre excipienți.

Tratamentul cu Pegcetacoplanum nu trebuie inițiat la pacienți:
- cu infecție neremisă, provocată de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae.*
- care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare .

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**IV. Tratament**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice. Trebuie luate în considerare autoadministrarea și perfuzia la domiciliu pentru pacienții care au tolerat bine tratamentul în centre de tratament cu experiență. Decizia cu privire la posibilitatea autoadministrării și a perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant.

Obiectivele tratamentului:
1. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH/haptoglobinei, corectarea hemoglobinei).
2. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

**1. Mod de administrare:**

Pegcetacoplanum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplanum trebuie administrat numai pe cale subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață.

Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau a unui sistem de administrare montat pe corp, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

– La utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie la nivelul abdomenului, șoldurilor, coapselor sau părții superioare a brațelor. Locurile perfuziei trebuie să fie situate la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Locurile de perfuzie trebuie rotite între administrări. Durata perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc).
– La utilizarea unui sistem de administrare montat pe corp, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie într-un loc de pe abdomen. Locul perfuziei trebuie alternat între administrări, conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului. Durata perfuziei variază în funcție de pacient și este de obicei cuprinsă între 30 și 60 minute.

Trebuie evitată administrarea perfuziei în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zonele cu tatuaje, cicatrice sau vergeturi. Perfuzia trebuie inițiată prompt după extragerea acestui medicament în seringă. Administrarea trebuie efectuată în interval de 2 ore după pregătirea seringii.

**Doze:**
Pegcetacoplanum se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1 080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml. Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu Pegcetacoplanum să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament.

*Pacienții care fac trecerea la Pegcetacoplanum de la un inhibitor al C5*
În primele 4 săptămâni, Pegcetacoplanum se administrează sub formă de doze subcutanate de 1 080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu Pegcetacoplanum.

*Ajustarea dozelor*
Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN), la indicatia medicului curant. În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni.

*Doză omisă*
În cazul omiterii unei doze de Pegcetacoplanum, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

**4. Monitorizarea tratamentului:**

Utilizarea Pegcetacoplanum poate predispune persoanele la infecții grave provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae*. Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie să fie vaccinați împotriva acestor bacterii, conform ghidurilor locale aplicabile, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea de Pegcetacoplanum, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a tratamentului depășește riscul de apariție a unei infecții.

*Pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut*
Înainte de administrarea tratamentului cu Pegcetacoplanum la pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut, trebuie să existe siguranța că pacienților li s-au administrat vaccinuri împotriva bacteriilor încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis de tipurile A, C, W, Y și B și Haemophilus influenzae de tip B* în intervalul de 2 ani anterior inițierii administrării de Pegcetacoplanum.

*Pacienți fără istoric de vaccinare cunoscut*
La pacienții fără istoric de vaccinare cunoscut, vaccinurile necesare trebuie administrate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de Pegcetacoplanum. Dacă este indicat tratamentul imediat, vaccinurile necesare trebuie administrate cât mai curând posibil, iar pacientul trebuie tratat cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare. Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției grave. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semnele timpurii ale infecțiilor provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, evaluați imediat dacă se suspectează infecția și tratați cu antibiotice adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru a solicita imediat asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum.

Monitorizare de laborator a HPN

Pacienții cu HPN cărora li se administrează Pegcetacoplanum trebuie monitorizați periodic pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză, incluzând măsurarea valorilor LDH, și pot necesita ajustarea dozei în cadrul schemei de administrare recomandate.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Pegcetacoplanum**

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
2. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
3. Reacţii adverse severe la medicament
4. Decizia medicului curant, impreuna cu pacientul, de a opri terapia
5. Decizia unilaterala a pacientului de a opri terapia

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Pegcetacoplanum, aceştia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză intravasculară gravă. Hemoliza intravasculară gravă este identificată prin valori crescute ale LDH, împreună cu scăderea bruscă a dimensiunii clonei HPN eritrocitare sau hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerea abdominală, dispneea, apariția unui event vascular advers major (incluzând tromboza), disfagia sau disfuncția erectilă. Dacă este necesară întreruperea administrării acestui medicament, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă apare hemoliză gravă după

oprirea administrării, trebuie luate în considerare următoarele proceduri/tratamente: transfuzie de sânge (masă eritrocitară), transfuzie de schimb, anticoagulare și corticosteroizi. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză, reprezentând mai mult de 5 timpi de înjumătățire ai acestui medicament, pentru a permite eliminarea medicamentului. În plus, trebuie luată în considerare întreruperea lentă.

**VI. Consideraţii speciale**

- Pegcetacoplanum poate fi prescris numai după confirmarea scrisă că pacientului i s-a administrat vaccin împotriva bacteriilor încapsulate, inclusiv *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis tipurile A, C, Y, W135 și tipul B și Haemophilus influenzae tipul B*, conform ghidurilor locale aplicabile, sau i se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, pe o perioadă de până la 2 săptămâni după ce pacientul a fost vaccinat (distribuție controlată, DC) , iar medicii care efectuează prescrierea trebuie să completeze un formular de confirmare a vaccinării.
- Materiale educaționale: toți medicii care intenționează să prescrie Pegcetacoplanum trebuie să se asigure că au primit și s-au familiarizat cu materialul educațional pentru medici. Medicii trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum cu pacientul și să îi furnizeze pachetul cu informații pentru pacient și cardul pacientului. Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă orice semn sau simptom de infecție gravă sau hipersensibilitate în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum, în special dacă semnele și simptomele indică infecție cu bacterii încapsulate.
- Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace pentru prevenirea sarcinii în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum și timp de cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Pegcetacoplanum
- Este recomandat ca alăptarea să fie întreruptă pe perioada tratamentului cu Pegcetacoplanum

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Pegcetacoplanum trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.”

**37. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 410 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 411, cod (L04AJ07): DCI CROVALIMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 411, cod (L04AJ07): DCI CROVALIMABUM**

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. HPN este cauzata de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, si au rol in legarea complementului. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin imunofenotipare prin citometrie în flux (flow-citometrie) a prezenței clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidentierea deficitului pe cel putin doua linii hematopoietice dintre următoarele: eritrocitară, granulocitară și monocitară.

**I. Indicații terapeutice**

Crovalimabum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Crovalimabum este indicat la pacienții diagnosticati cu HPN cu hemoliză cu simptome clinic sugestive pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5).

Nu se indica tratamentul cu Crovalimabum pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

**II. Criterii de includere**

Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- netrataţi anterior cu un inhitor C5
- cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, definiti prin urmatoarele criterii:
  - Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
    - Anemie semnificativă cu dependență/istoric de transfuzii
    - Tromboză venoasă sau arterială
    - Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
    - Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
    - Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee
- cu prezența clonei majore leucocitare HPN ≥ 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite si granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).
- cu excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Pacienți cu infecție neremisă cu Neisseria meningitidis.
- Pacienți care nu sunt vaccinați în prezent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care urmează tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare;
- Crovalimabum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientei necesită tratament. Deoarece nu se cunoaște dacă Crovalimabum se excretă în laptele uman și nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu Crovalimabum, având în vedere beneficiul alăptării pentru sugar și beneficiul tratamentului pentru mamă.
- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ si/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux
- conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)

**IV. Tratament**

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional
- Pacientul trebuie sa completeze anexa 1la initierea tratamentului cu Crovalimabum

*Doze si mod de administrare*

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (în ziua 1), urmată de patru doze de încărcare suplimentare, administrate săptămânal prin injecție subcutanată (în zilele 2, 8, 15 și 22).

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua 29 și este apoi administrată la interval de 4 săptămâni prin injectare subcutanată.

Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, conform “Tabelul 1”.

În cadrul schemei terapeutice este permisă o modificare a momentului administrării cu 2 zile față de ziua de administrare programată (cu excepția zilei 1 și 2). Dacă se întâmplă acest lucru, doza ulterioară trebuie administrată conform schemei obișnuite.

**Tabelul 1. Schema terapeutică pentru Crovalimabum în funcție de greutatea corporală**

| **Greutate corporală** | | **≥ 40 kg până la <100 kg** | **≥ 100 kg** |
|---|---|---|---|
| **Doză de încărcare** | Ziua 1 | 1000 mg (intravenos) | 1500 mg (intravenos) |
| | Ziua 2, 8, 15 și 22 | 340 mg (subcutanat) | 340 mg (subcutanat) |
| **Doză de întreținere** | Ziua 29 și Q4Wa ulterior | 680 mg (subcutanat) | 1020 mg (subcutanat) |

*a Q4W=la interval de 4 săptămâni*

*Mod de administrare*
Crovalimabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (prima doză) și sub formă de injecție subcutanată (dozele ulterioare).

*Administrarea intravenoasă:* Crovalimabum trebuie preparat pentru administrare intravenoasă utilizând o tehnică aseptică adecvată. Crovalimabum trebuie diluat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 60 minute ± 10-minute (1000 mg) sau de 90 minute ± 10 minute (1500 mg). Crovalimabum nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus. Perfuzia cu Crovalimabum poate fi încetinită sau întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Perfuzia trebuie oprită imediat dacă pacientul prezintă o reacție de hipersensibilitate gravă.

*Administrarea subcutanată:* Crovalimabum trebuie utilizat nediluat și trebuie preparat utilizând o tehnică aseptică adecvată. Se recomandă injectarea Crovalimabum la nivelul abdomenului. În zona abdomenului, locurile de injectare trebuie alternate la fiecare injecție. Injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, eritematoasă, indurată sau nu este intactă.

*Administrarea de către pacient și/sau persoana care îl îngrijește:* După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare subcutanată, pacientul își poate autoadministra Crovalimabum sau persoana care îl îngrijește poate administra Crovalimabum fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (PDS), dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat.

*Durata tratamentului*
Crovalimabum este destinat tratamentului pe termen lung, cu excepția cazului în care întreruperea administrării acestui medicament este indicată clinic.

*Omiterea sau întârzierea administrării dozelor*
Dacă întreaga doză planificată sau doar o parte a dozei planificate de Crovalimabum este omisă, doza omisă sau restul dozei planificate trebuie administrată cât mai curând posibil, înainte de ziua în care trebuie utilizată următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată apoi în ziua programată obișnuită pentru administrare. A nu se utiliza o doză dublă sau a nu se administra o doză mai mare decât cea prescrisă în aceeași zi, pentru a compensa doza uitată.

*Modificarea dozei*
Modificarea dozei de întreținere este necesară dacă se modifică greutatea corporală a pacientului cu 10% sau mai mult, pentru a fi în mod consecvent mai mare sau mai mică de 100 kg în timpul tratamentului (vezi Tabelul 1 pentru doza recomandată). În consecință, greutatea corporală a pacientului trebuie monitorizată periodic și permanent, după caz.
- Nu este necesară ajustarea dozei de Crovalimabum la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste și greutate corporală ≥ 40 kg. Siguranța și eficacitatea Crovalimabumului la copii cu vârsta sub 12 ani și la copii cu greutatea corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite.
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani, deși experiența privind utilizarea Crovalimabumului la pacienții vârstnici în studiile clinice este limitată

*Precautii speciale*
Reacțiile adverse sunt prezentate în "Tabelul 2" în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea

convenție: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu Piasky**

| **Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe** | **Reacții adverse (MedDRA)** | **Categorie frecvență** |
|---|---|---|
| Infecţii şi infestări | Infecție a căilor respiratorii superioare | Foarte frecvente |
| | Pneumonie | Frecvente |
| | Infecție a căilor respiratorii | |
| | Infecție de tract urinar | |
| | Rinofaringită | |
| | Sepsis | Mai puţin frecvente |
| | Șoc septic | |
| | Bacteriemie | |
| | Pielonefrită | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Reacții de tip III mediate de complexe imune | Foarte frecvente |
| | Hipersensibilitate | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Foarte frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Durere abdominală | Frecvente |
| | Diaree | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupții cutanate | Frecvente |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv | Artralgie | Frecvente |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Pirexie | Foarte frecvente |
| | Astenie | Frecvente |
| | Fatigabilitate | |
| | Reacție la locul injecției | Mai puțin frecvente |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Reacție asociată perfuziei | Foarte frecvente |
| | Reacție asociată injecției | Frecvente |

## V. Întreruperea tratamentului

HPN este o boală cronică şi se recomandă continuarea tratamentului cu Crovalimabum pe parcursul vieții pacientului. Dacă pacienții cu HPN trebuie să întrerupă tratamentul cu Crovalimabum, aceştia ar trebui să fie monitorizați atent pentru semne și simptome de hemoliză, identificate prin creşterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăți de respirație (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Monitorizați orice pacient care trebuie să întrerupă Crovalimabum timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza şi alte reacții. Dacă apar semne și simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luați în considerare reluarea tratamentului cu Crovalimabum.

- Reacții de hipersensibilitate severe.
- Reacții severe legate de locul perfuzie sau injectare
- Infecții severe sau agravarea unei infecții sistemice;
- Pierderea eficacității (ex. hemoliză intravasculară persistentă)
- Decizia pacientului.

## VI. Prescriptori

Iniţierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau pediatrie.”

**Anexa nr. 1**

## CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (CROVALIMABUM)

Introducere

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Hemoglobinurie paroxistica nocturna (HPN). Documentul ofera informatii despre Anexa nr 1

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (CROVALIMABUM)

INTRODUCERE
Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Hemoglobinurie paroxistica nocturna (HPN). Documentul ofera informatii despre Crovalimabum, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE CROVALIMABUM?
Crovalimabum este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpii umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorita hemolizei intravasculare cronice, se caracterizeaza prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context in care pacienții pot prezenta si fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic si afectarii pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Crovalimabum este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Crovalimabum previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum HPN este o boala cronica, Crovalimabum este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

**Intrebari frecvente**

**Care sunt datele de siguranta referitoare la Crovalimabum?**

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE
Cum Crovalimabum blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui. Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece poat fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Crovalimabum trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa își faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinarea anti-meningoocica cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

**Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?**

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome: durei de cap cu greata si varsaturi, dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita, febra, eruptie, confuzie, dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti sutiatia medicala si terapia primita.

**Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?**

Inainte inceperii tratamentului cu Crovalimabum, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

a. Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria Neisseria meningitidis

b. Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome

c. Continuarea si intreruperea tratamentului cu Crovalimabum trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

**Care sunt dozele de Crovalimabum folosite?**

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

**Cat timp trebuie sa iau Crovalimabum?**

Deoarece HPN este o boala cronica Crovalimabum este prevazut ca un tratament de durata.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Crovalimabum trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Crovalimabum poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Crovalimabum.

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Crovalimabum au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Crovalimabum fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Crovalimabum, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .
Aceastea pot fi:
- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestre a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

**Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Crovalimabum?**

<u>Riscurile infectioase</u>
Datorita modului in care Crovalimabum actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

<u>Reactii alergice</u>
Crovalimabumcontine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Crovalimabum, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

<u>Alte medicatii</u>
Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

<u>Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)</u>
Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina
Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Crovalimabum daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Crovalimabum strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și până la 8 luni după tratament

Alaptarea
Nu se cunoaște dacă Crovalimabum se excretă în laptele uman, înastfel ca nu poate fi exclusă posibilitatea ca Crovalimabum să treacă in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste si nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Crovalimabum și timp de până la 8 luni după tratament.

Persoanele varstnice
Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de Crovalimabum la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

**Efecte adverse**
Crovalimabum este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si infectii la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ……....., in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia ……., in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI CROVALIMABUM) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Crovalimabum.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient ……..……..... Data ……
Semnatură pacient ……..……

Nume și prenume medic …..……..……..... Data ……
Semnatură medic …..……..……”

**38. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 411 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 412, cod (L01EE02-EC01): DCI COBIMETINIBUM + DCI VEMURAFENIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 412, cod (L01EE02-EC01): DCI COBIMETINIBUM + DCI VEMURAFENIBUM**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Cobimetinibum este indicat în asociere în asociere cu Vemurafenibum pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutaţie BRAF V600.**

*Această indicație 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:**
- Pacienți cu melanom cutanat confirmat histologic, cu mutație BRAF V600, stadiul inoperabil sau metastatic;
- Tratament de primă linie pentru pacienții care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică sau local avansată, inoperabilă;
- Sunt eligibili pacienții care au progresat în timpul sau după imunoterapie anterioară de primă linie pentru melanom local avansat nerezecabil sau metastatic;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – imunoterapie și care au recăzut în timpul imunoterapei adjuvante sau după încheierea acesteia;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – inhibitori BRAF și MEK și care au recăzut la peste 6 luni de la încheierea terapiei adjuvante;
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaţiei BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanta activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE:**
Doza recomandată de Cobimetinibum este de 60 mg (3 comprimate de 20 mg) administrată o dată pe zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.
Tratamentul cu Cobimetinibum se administrează în cadrul unui ciclu de 28 de zile. Fiecare doză este alcătuită din trei comprimate de 20 mg (60 mg) şi trebuie administrată o dată pe zi, timp de 21 de zile consecutive (Zilele 1 – 21 de tratament); urmate de o pauză de 7 zile (Zilele 22 – 28 de pauză fără tratament).
Fiecare ciclu ulterior de tratament cu Cobimetinibum trebuie început după încheierea perioadei de pauză, fără tratament, cu durata de 7 zile.
Dacă se omite o doză, aceasta poate fi administrată cu maximum 12 ore înainte de momentul la care trebuie administrată următoarea doză, pentru a menţine schema de administrare de o dată pe zi.

În cazul în care apar vărsături după administrarea Cobimetinibum, pacientul nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă şi tratamentul trebuie continuat conform planificării, în ziua următoare.
Doza recomandată de Vemurafenibum este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg).

**V. Modificările dozei:**
Decizia de scădere a dozei unuia sau ambelor medicamente trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul prescriptor a profilului individual de siguranţă sau de tolerabilitate a pacientului. Modificarea dozei de Cobimetinibum este independentă de modificarea dozei de Vemurafenibum.
Dacă se omit doze din cauza toxicităţii, acestea nu trebuie administrate ulterior.
Dacă doza a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută ulterior.
Tabelul 1 oferă recomandări generale privind modificarea dozei de Cobimetinibum.

**Tabelul 1. Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum:**

| **Grad (CTC-AE)*** | **Doză recomandată de Cobimetinib** |
|---|---|
| Grad 1 sau grad 2 (tolerabilă) | - Nu este necesară scăderea dozei.<br>- Se menţine Cobimetinib în doză de 60 mg o dată pe zi (3 comprimate) |
| **Grad 2 (intolerabilă) sau grad 3/4** | |
| Primul eveniment | Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1, se reîncepe tratamentul cu doza de 40 mg o dată pe zi (2 comprimate) |
| Al doilea eveniment | Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1, se reîncepe tratamentul cu doza de 20 mg o dată pe zi (1 comprimat) |
| Al treilea eveniment | Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului |
| *Severitatea evenimentelor adverse clinice apreciată conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, versiunea 4.0 (CTC-AE - Common Terminology Criteria for Adverse evenimente v4.0) | |

***Recomandări privind modificarea dozei în cazul hemoragiilor***
Pot apărea evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii majore. Se recomandă precauţie la pacienţii cu factori de risc suplimentari pentru sângerări, cum sunt metastaze cerebrale şi/sau la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente care cresc riscul de sângerare (inclusiv antiagregante plachetare sau anticoagulante).

Evenimente de grad 4 sau hemoragie cerebrală: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent în cazul în care evenimentele hemoragice sunt atribuite medicamentului Cobimetinibum.

Evenimente de grad 3: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt în timpul evaluării pentru a evita orice potenţial efect asupra acestor evenimente. Nu există date privind eficacitatea modificării dozelor de Cobimetinibum în cazul evenimentelor hemoragice. Se va aplica raţiunea clinică în cazul în care se ia în considerare reluarea tratamentului cu Cobimetinibum.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat atunci când se întrerupe tratamentul cu medicamentul Cobimetinibum, dacă starea clinică o impune.

***Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi***

Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului cu Cobimetinibum în cazul în care simptomele cardiace sunt atribuite medicamentului Cobimetinibum şi nu se reduc după întreruperea temporară.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în cazul în care se modifică doza de Cobimetinibum, dacă starea clinică o impune.

**Tabelul 2. Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum la pacienţi cu scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) faţă de momentul începerii tratamentului:**

| **Pacient** | **Valoarea FEVS** | **Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinib** | **Valoarea FEVS după întreruperea temporară** | **Doză zilnică recomandată de Cobimetinib** |
|---|---|---|---|---|
| **Asimptomatic** | ≥ 50% (sau 40-49% şi < 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Se continuă tratamentul cu doza actuală | N/A | N/A |
| | < 40% (sau 40-49% şi ≥ 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Se întrerupe tratamentul timp de 2 săptămâni | < 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului | - Primul eveniment: 40 mg<br>- Al doilea eveniment: 20 mg<br>- Al treilea eveniment: Întrerupere permanentă |
| | | | < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Întrerupere permanentă |
| **Simptomatic** | N/A | Se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni | Asimptomatic şi < 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului | - Primul eveniment: 40 mg<br>- Al doilea eveniment: 20 mg<br>- Al treilea eveniment: Întrerupere permanentă |
| | | | Asimptomatic şi < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Întrerupere permanentă |
| | | | Simptomatic indiferent de FEVS | Întrerupere permanentă |
| N/A = Neaplicabil | | | | |

***Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariţiei rabdomiolizei şi a creşterilor valorilor creatin fosfokinazei (CPK)***

*Rabdomioliză sau creşteri simptomatice ale valorilor CPK*

Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. Dacă rabdomioliza sau creşterile simptomatice ale valorilor CPK nu se ameliorează în decurs de 4 săptămâni, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent. În cazul în care severitatea se reduce cu cel puţin un grad în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu Cobimetinibum poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, dacă starea clinică o impune. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condiţiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum.

*Creşteri asimptomatice ale valorilor CPK*

Grad 4: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. În cazul în care creşterile valorilor CPK nu scad până la grad ≤3 în interval de 4 săptămâni după întreruperea temporară a administrării, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent. În cazul îmbunătăţirii valorilor CPK până la grad ≤3 în interval de 4 săptămâni şi dacă starea clinică o impune, tratamentul cu Cobimetinibum poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, iar pacientul trebuie atent monitorizat.
Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condiţiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum.

Grad ≤3: După ce rabdomioliza a fost exclusă ca diagnostic, nu este necesar ca dozele de Cobimetinibum să fie modificate.

***Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum în cazul utilizării concomitente cu Vemurafenibum***

*Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice*
În cazul apariţiei unor rezultate anormale de grad 1 şi 2 ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice, se va continua administrarea dozelor prescrise de Cobimetinibum şi Vemurafenibum.

Grad 3: Tratamentul trebuie continuat cu dozele prescrise de Cobimetinibum. Doza de Vemurafenibum poate fi redusă în funcţie de starea clinică – consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vemurafenibum.

Grad 4: Tratamentul cu Cobimetinibum şi cu Vemurafenibum trebuie întrerupt. În cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice se remit până la gradul ≤1 în interval de 4 săptămâni, se va relua tratamentul cu Cobimetinibum în doză mai mică cu 20 mg şi cel cu Vemurafenibum în doza stabilită în funcţie de starea clinică, conform Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzătoare medicamentelor respective.
Se va întrerupe tratamentul cu Cobimetinibum şi cu Vemurafenibum în cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice nu se remit până la grad ≤1 în interval de 4 săptămâni sau dacă rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice de grad 4 survin din nou după o ameliorare iniţială.

*Fotosensibilitate*
Fotosensibilitatea de grad ≤2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă.

Fotosensibilitatea de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥3: Tratamentul cu Cobimetinibum şi Vemurafenibum trebuie întrerupt până la remiterea acesteia până la gradul ≤1. Tratamentul poate fi reiniţiat fără modificarea dozei de Cobimetinibum.

Doza de Vemurafenibum trebuie redusă în funcţie de starea clinică – consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informaţii suplimentare.

*Erupţie cutanată tranzitorie*
Erupţia cutanată tranzitorie poate surveni atât în cazul tratamentului cu Cobimetinibum, cât şi cu Vemurafenibum. Doza de Cobimetinibum şi/sau Vemurafenibum poate fi întreruptă temporar şi/sau redusă în funcţie de starea clinică.

Erupţia cutanată tranzitorie de grad ≤2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă. Tratamentul cu Cobimetinibum poate fi continuat fără modificarea dozei.

Erupţie cutanată tranzitorie acneiformă de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥3: Se vor respecta recomandările generale privind modificarea dozei de Cobimetinibum din Tabelul 1. Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condiţiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum (dacă starea clinică o impune).

Erupţie cutanată tranzitorie non-acneiformă sau maculopapulară de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥3: Tratamentul cu Cobimetinibum poate fi continuat fără modificarea dozei dacă starea clinică o impune. Doza de Vemurafenibum poate fi întreruptă temporar şi/sau redusă – consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informaţii suplimentare.

*Prelungirea intervalului QT*
Dacă, pe durata tratamentului, intervalul QT corectat (QTc) depăşeşte 500 msec, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vemurafenibum pentru informaţii privind modificarea dozelor de Vemurafenibum. Nu este necesară modificarea dozei de Cobimetinibum atunci când este administrat în asociere cu Vemurafenibum.

***Alte toxicități***

*Retinopatie seroasă*
Retinopatia seroasă (acumularea de fluid între straturile retiniene) a fost observată la pacienţii trataţi cu inhibitori ai MEK, inclusiv Cobimetinibum. Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca fiind de tip corioretinopatie sau dezlipire de retină. Intervalul median de timp până la primul eveniment de tip retinopatie seroasă a fost de 1 lună (interval 0-9 luni). Majoritatea evenimentelor observate în studiile clinice s-au remis sau s-au ameliorat până la gradul 1 asimptomatic, după întreruperea administrării sau scăderea dozei.
Pacienţii trebuie evaluaţi la fiecare vizită pentru a depista simptomele sugestive pentru instalarea sau agravarea tulburărilor vizuale. Dacă se identifică astfel de simptome, se recomandă o examinare oftalmologică. Dacă se stabileşte diagnosticul de retinopatie seroasă, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt până când simptomele vizuale se reduc până la grad ≤1.
Retinopatia seroasă poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi Tabelul 1).

*Diaree*
La pacienţii trataţi cu Cobimetinibum au fost raportate cazuri de diaree de grad ≥3 şi severă.
Diareea trebuie gestionată prin administrarea de antidiareice şi terapie suportivă.
În cazul diareei de grad ≥3 care apare în pofida administrării terapiei suportive, tratamentul cu Cobimetinibum şi Vemurafenibum trebuie întrerupt temporar până la ameliorarea până la grad ≤1.
În cazul în care diareea de grad ≥3 recidivează, se vor scădea dozele de Cobimetinibum şi Vemurafenibum.

*Intoleranţă la lactoză*
Cobimetinibum conţine lactoză. Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit congenital de lactază sau malabsorbţie a glucozei-galactozei trebuie să se adreseze medicului şi să discute dacă beneficiile depăşesc riscurile, pentru fiecare caz în parte.

*Interacţiuni medicamentoase*: *inhibitori ai CYP3A4*
Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată pe durata tratamentului cu Cobimetinibum. Se recomandă precauţie în cazul utilizării unui inhibitor moderat al CYP3A4 concomitent cu Cobimetinibum. Dacă nu se poate evita utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic sau moderat al CYP3A, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea reacţiilor adverse şi doza va fi modificată dacă starea clinică o impune.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu vârsta ≥65 ani.

***Insuficienţă renală***
Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată conform analizei de farmacocinetică populaţională. Datele privind utilizarea Cobimetinibum la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate, prin urmare nu poate fi exclusă apariţia unui efect. Cobimetinibum trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi cu insuficienţă renală severă.

***Insuficiență hepatică***
Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, concentraţiile de Cobimetinibum liber pot fi mai mari comparativ cu cei cu funcţie hepatică normală. Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice pot surveni în timpul tratamentului cu medicamentul Cobimetinibum şi se recomandă precauţie la pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică.

***Pacienţi de altă rasă decât cea caucaziană***
Siguranţa şi eficacitatea Cobimetinibum au fost stabilite numai la pacienţii de rasă caucaziană.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.”

**39. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 412 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 413, cod (L01EE03-EC03): DCI BINIMETINIBUM + DCI ENCORAFENIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 413, cod (L01EE03-EC03): DCI BINIMETINIBUM + DCI ENCORAFENIBUM**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contact cost volum)**

**Binimetinibum, în combinație cu Encorafenibum, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic, cu o mutație BRAF V600.**

*Această indicație 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:**
- Pacienți cu melanom cutanat confirmat histologic, cu mutație BRAF V600, stadiul inoperabil sau metastatic;
- Tratament de primă linie pentru pacienții care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică sau local avansată, inoperabilă;
- Sunt eligibili pacienții care au progresat în timpul sau după imunoterapie anterioară de primă linie pentru melanom local avansat nerezecabil sau metastatic;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – imunoterapie și care au recăzut în timpul imunoterapei adjuvante sau după încheierea acesteia;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – inhibitori BRAF și MEK și care au recăzut la peste 6 luni de la încheierea terapiei adjuvante;
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaţiei BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Binimetinibum trebuie administrat în combinație cu Encorafenibum.
a) Doza recomandată de Binimetinibum este de 45 mg (trei comprimate de 15 mg) de două ori pe zi, ceea ce corespunde unei doze zilnice totale de 90 mg, la interval de aproximativ 12 ore.
În caz de omitere a unei doze de Binimetinibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.
În caz de vărsături după administrarea unei doze de Binimetinibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să administreze următoarea doză programată.
Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.
b) Doza recomandată de Encorafenibum este de 450 mg (șase capsule de 75 mg) o dată pe zi. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.
Administrarea concomitentă de Encorafenibum și suc de grepfrut trebuie evitată.

În caz de omitere a unei doze de Encorafenibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.
În caz de vărsături după administrarea unei doze de Encorafenibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

**V. Modificările dozei:**
Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului.
La pacienții cărora li se administrează Binimetinibum 45 mg de două ori pe zi, doza redusă recomandată de Binimetinibum este de 30 mg de două ori pe zi. Nu se recomandă reducerea dozei la valori mai mici de 30 mg de două ori pe zi. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul nu poate tolera 30 mg de două ori pe zi pe cale orală.
Dacă reacția adversă care a dus la reducerea dozei este gestionată în mod eficace, poate fi luată în considerare reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi. Reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi nu este recomandată dacă reducerea dozei a fost efectuată din cauza unei disfuncții a ventriculului stâng (DVS) sau a oricărei toxicități de gradul 4.

**Dacă apar toxicități asociate tratamentului la utilizarea de Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum, doza trebuie redusă simultan pentru ambele medicamente sau administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă sau oprită simultan.**

Cazurile de excepții, în care modificările dozei sunt necesare numai pentru Encorafenibum (reacțiile adverse asociate în principal cu Encorafenibum) sunt: sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare (SEPP), uveita, inclusiv irita și iridociclita și prelungirea intervalului QTc.
Dacă tratamentul cu Binimetinibum este întrerupt temporar, doza de Encorafenibum trebuie redusă la 300 mg o dată pe zi în perioada întreruperii tratamentului cu Binimetinibum, întrucât Encorafenibum nu este bine tolerat la doza de 450 mg ca medicament unic.
Administrarea de Encorafenibum într-o doză de 450 mg o dată pe zi ca medicament unic nu este recomandată.

**Dacă tratamentul cu Binimetinibum este oprit definitiv, tratamentul cu Encorafenibum trebuie întrerupt.**
**Dacă tratamentul cu Encorafenibum este întrerupt temporar, tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt. Dacă tratamentul cu Encorafenibum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv.**

*Pentru neoplasme maligne cutanate primare nou diagnosticate*: pentru Encorafenibum, nu este necesară nicio modificare a dozei.
*Pentru neoplasme maligne non-cutanate primare nou diagnosticate*, pozitive pentru mutația RAS: trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum.

**Tabelul 1.1. Modificările recomandate ale dozei de Binimetinibum (utilizat în combinație cu Encorafenibum) pentru alte reacții adverse:**

| Severitatea reacției adverse | Binimetinib |
|---|---|
| • Reacții adverse recurente sau intolerabile de gradul 2<br>• Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 3 | Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.<br>• În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau<br>• În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv. |
| • Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 4 | Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.<br>• În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau<br>• În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib.<br><br>Ca alternativă, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv. |
| • Reacții adverse recurente de gradul 3 | Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib. |
| • Reacții adverse recurente de gradul 4 | Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv. |

**Tabelul 2. Modificările dozei recomandate de Encorafenibum utilizat în combinație cu Binimetinibum în tratamentul melanomului:**

| **Nivelul dozei** | **Doza de encorafenib**<br>utilizat în combinație cu binimetinib |
|---|---|
| Doza inițială | 450 mg o dată pe zi |
| Prima reducere a dozei | 300 mg o dată pe zi |
| A doua reducere a dozei | 200 mg o dată pe zi |
| Modificare ulterioară | Există date limitate pentru reducerea dozei la 100 mg.<br>Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu tolerează doza de 100 mg o dată pe zi. |

***Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi (DVS)***

DVS, definită ca reduceri simptomatice sau asimptomatice ale fracției de ejecție, poate apărea la administrarea de Binimetinibum.

Se recomandă evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau scanare cu achiziție multiplă (multi-gated acquisition, MUGA) înainte de începerea tratamentului cu Binimetinibum, la 1 lună după inițiere și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului.

Apariția reducerii FEVS poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Siguranța Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum nu a fost stabilită la pacienții cu valori inițiale ale FEVS fie mai mici de 50%. Prin urmare, la acești pacienți, Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție și, în cazul oricărei disfuncții simptomatice a ventriculului stâng, al FEVS de gradul 3–4 sau al unei

scăderi absolute de ≥ 10 % a FEVS în comparație cu valorile inițiale, tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt, iar FEVS trebuie evaluată la intervale de 2 săptămâni până la recuperare.

***Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariţiei hemoragiilor***

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării Binimetinibum. Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare. Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

***Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariţiei toxicităților oculare***

Toxicitățile oculare cum sunt DEPR (dezlipiri ale epiteliului pigmentar retinian) și OVR (ocluzie venoasă retiniană) pot apărea la administrarea de Binimetinibum.

La pacienții tratați cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum au fost raportate cazuri de uveită, inclusiv de iridociclită și irită.

Binimetinibum nu este recomandat la pacienții cu antecedente de OVR. Siguranța Binimetinibum la pacienții cu factori predispozanți la OVR cum sunt glaucomul necontrolat, hipertensiunea oculară, diabetul zaharat necontrolat sau antecedentele de sindrom de hipervâscozitate sau hipercoagulabilitate nu a fost stabilită. Prin urmare, Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări vizuale noi sau agravate. Dacă sunt identificate simptome de tulburări vizuale noi sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

Apariția DEPR simptomatice poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv în cazul apariției OVR.

Dacă pacientul dezvoltă uveită în timpul tratamentului, consultați RCP pentru Encorafenibum pentru îndrumări.

***Recomandări privind modificări ale dozei în cazul creștererii valorilor CK și apariția rabdomiolizei***

Au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor CK la pacienții tratați cu Binimetinibum; de asemenea, rabdomioliza a fost raportată mai puțin frecvent.

Trebuie acordată atenție specială pacienților cu afecțiuni neuromusculare asociate cu creșterea valorilor CK și rabdomioliza.

Valorile CK și cele ale creatininei trebuie monitorizate lunar în primele 6 luni de tratament și conform necesităților clinice.

Pacientul trebuie sfătuit să mențină un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului.

În funcție de severitatea simptomelor, gradul de creștere a valorilor CK sau ale creatininei, pot fi necesare reducerea dozei ori întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu Binimetinibum.

***Hipertensiune arterială***

Hipertensiunea arterială sau agravarea hipertensiunii arteriale existente pot apărea la utilizarea de Binimetinibum.

Tensiunea arterială trebuie măsurată inițial și monitorizată pe parcursul tratamentului, iar hipertensiunea arterială trebuie controlată prin tratament standard, conform necesităților. În caz de hipertensiune arterială severă, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu Binimetinibum până când hipertensiunea arterială revine sub control

***Trombemboliea venoasă (TEV)***
Tromboembolia venoasă (TEV) TEV poate apărea la administrarea de Binimetinibum.
Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc de apariție a TEV sau antecedente de TEV.
Dacă pacientul dezvoltă TEV sau embolie pulmonară în timpul tratamentului, acestea trebuie abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

***Pneumonită/boală pulmonară interstițială***
Pneumonita/BPI pot apărea la administrarea de Binimetinibum.
Tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt la pacienții suspecți de pneumonită sau BPI, inclusiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau progresive sau constatări cum sunt tusea, dispneea, hipoxia, opacitățile reticulare sau infiltrațiile pulmonare.
Tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv la pacienții diagnosticați cu pneumonită sau BPI asociate tratamentului.

***Neoplasme maligne primare noi***
Au fost observate neoplasme maligne primare noi, cutanate și necutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum.

***Neoplasme maligne cutanate***
Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum. Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum, la fiecare 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului combinat.
Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi.
Tratamentul cu Binimetinibum și Encorafenibum trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

***Neoplasme maligne necutanate***
Dat fiind mecanismul său de acțiune, Encorafenibum poate favoriza neoplasmele maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme.
Pacienții la care se administrează Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum trebuie să efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice.
Oprirea definitivă a tratamentului cu Binimetinibum și Encorafenibum trebuie luată în considerare la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne necutanate cu mutație RAS-pozitivă. Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a administra Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

***Sindrom de liză tumorală (SLT)***
Apariția SLT, care poate fi letală, a fost asociată cu utilizarea Binimetinibum împreună cu Encorafenibum. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală ridicată, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și aciditate urinară.

Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie tratați cu promptitudine, conform indicațiilor clinice, iar hidratarea profilactică trebuie luată în considerare.

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

***Grupe speciale de pacienți:***
***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani şi peste.

***Insuficienţă renală***
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

***Insuficiență hepatică***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Întrucât Encorafenibum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) sau gravă (Child-Pugh C), administrarea Binimetinibum nu este recomandată la acești pacienți.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.

**40. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 413 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 414, cod (L01EC03-FE01): DCI ENCORAFENIBUM +DCI CETUXIMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 414, cod (L01EC03-FE01): DCI ENCORAFENIBUM+DCI CETUXIMABUM**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Encorafenibum este indicat în combinație cu Cetuximabum, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică.**

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

**II. Criterii de includere:**
- Cancer colorectal metastatic tratat cu 1-2 linii de terapie sistemică, cu mutație BRAF V600E.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutației BRAF V600E.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Doza recomandată de Encorafenibum este de 300 mg (patru capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu Cetuximabum. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.
Administrarea concomitentă de Encorafenibum și suc de grepfrut trebuie evitată.
În caz de omitere a unei doze de Encorafenibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.
În caz de vărsături după administrarea unei doze de Encorafenibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să ia următoarea doză programată.
Pentru informații privind dozele recomandate de Cetuximabum consultați RCP Cetuximabum.

**V. Modificările dozei:**
Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum.
Pentru informații privind modificările recomandate ale dozei de Cetuximabum, consultaţi RCP pentru Cetuximabum.
Recomandările privind reducerea dozei de Encorafenibum sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Modificările dozei recomandate de Encorafenibum utilizat în combinație cu Cetuximabum în tratamentul CRC:**

| **Nivelul dozei** | **Doza de Encorafenibum**<br>utilizat în combinație cu Cetuximabum |
|---|---|
| Doza inițială | Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi |
| Prima reducere a dozei | Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi |
| A doua reducere a dozei | Două capsule de 75 mg (150 mg) o dată pe zi |

Dacă tratamentul cu Encorafenibum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Cetuximabum trebuie oprit.
Dacă tratamentul cu Cetuximabum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Encorafenibum trebuie oprit.

***Atenționări și precauții speciale***

***Hemoragie***
Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării Encorafenibum. Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare.
Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea sau oprirea tratamentului.

***Toxicități oculare***
Toxicitățile oculare cum sunt uveita, irita şi iridociclita pot apărea la administrarea de Encorafenibum.
Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări de vedere nou apărute sau agravate.
Dacă sunt identificate simptome de tulburări de vedere nou apărute sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

***Prelungirea intervalului QT***
Prelungirea intervalului QT a fost observată la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF. Nu a fost efectuat niciun studiu complet cu privire la intervalul QT, care să evalueze potențialul de prelungire a intervalului QT de către Encorafenibum. În general, rezultatele sugerează faptul că Encorafenibum administrat ca medicament unic are potențialul de a cauza creșteri ușoare ale frecvenței cardiace.
Având în vedere riscul potențial de prelungire a intervalului QT, se recomandă corectarea anormaliilor electroliților serici, inclusiv ale magneziului și potasiului, și controlarea factorilor de risc pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, bradiaritmiile) înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia.
Se recomandă evaluarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de începerea tratamentului cu Encorafenibum, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului.
Apariția prelungirii intervalului QTc poate fi abordată terapeutic prin reducerea dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului, în condiții de corectare a dezechilibrelor electrolitice și de control al factorilor de risc.

***Neoplasme maligne primare nou diagnosticate***
Au fost observate neoplasme maligne primare nou apărute, cutanate și non-cutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de Encorafenibum.

*Neoplasme maligne cutanate*
Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv Encorafenibum. A fost observat melanom primar nou apărut la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv Encorafenibum.
Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu Encorafenibum, la interval de 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului. Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică.
Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi.
Tratamentul cu Encorafenibum trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

*Neoplasme maligne non-cutanate*

Pe baza mecanismul său de acțiune, Encorafenibum poate favoriza apariția neoplasmelor maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme.
La pacienții tratați cu Encorafenibum trebuie să se efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice.
Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne non-cutanate, pozitive pentru mutație RAS.
Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a se administra Encorafenibum pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

***Interacțiuni cu alte medicamente***
Trebuie evitată administrarea concomitentă a Encorafenibum și a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (din cauza expunerii crescute la Encorafenibum și a creșterii potențiale a toxicității).
Administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 trebuie efectuată cu precauție.
Administrarea concomitentă a Encorafenibum și a unui inductor al CYP3A4 nu a fost evaluată într-un studiu clinic; este, însă, probabilă o reducere a expunerii la Encorafenibum, ceea ce poate compromite eficacitatea acestuia.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

***Insuficiență renală***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală uşoară sau moderată; acest fapt a fost determinat pe baza unei analize farmacocinetice (FC) la nivel de populație.
Nu există date clinice pentru Encorafenibum la pacienții cu insuficiență renală severă. Prin urmare, necesitatea unei potențiale ajustări a dozei nu poate fi stabilită. Encorafenibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

***Insuficiență hepatică***
Pacienții cu insuficiență hepatică uşoară până la severă pot prezenta o expunere sporită la Encorafenibum. Administrarea de Encorafenibum trebuie efectuată cu precauție, la o doză de 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență hepatică uşoară (Child-Pugh clasa A).
Nu se poate face nicio recomandare de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C).

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
– Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
– Toxicitate inacceptabilă
– Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.”

**41. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 414 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 415, cod (L01EM03): DCI ALPELISIB cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 415, cod (L01EM03): DCI ALPELISIB**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Alpelisib este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie.**

**II. Criterii de includere:**
Pacienții cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu HR pozitivi, fără HER2, trebuie selectați pentru terapia cu Alpelisib în funcție de prezența unei mutații PIK3CA la nivelul probelor tumorale sau plasmatice, detectată prin utilizarea unui test validat.
- Prezența unei mutații PIK3CA**.**
- Paciente în postmenopauză.
- Progresie în timpul terapiei endocrine (neo)adjuvante sau în timpul terapiei adjuvante cu inhibitori CDK4/6 și/sau tratament endocrin sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante, fără tratament pentru boala metastatică.
- Progresie în timpul tratamentului cu inhibitori CDK4/6 și/sau tratament endocrin pentru boala metastatică.
- ECOG 0 sau 1.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaţiei PIK3CA.
- Carcinom mamar HER2 pozitiv.
- Boală viscerală simptomatică.
- Diabet zaharat de tip I sau de tip II necontrolat terapeutic.
- Antecedente de pancreatită acută în ultimile 12 luni sau antecedente medicale de pancreatită cronică.
- Progresie la mai mult de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante, fără tratament pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la substanta activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Doza recomandată este de 300 mg Alpelisib (2 x 150 mg comprimate filmate), administrată o dată pe zi, în mod continuu.

Alpelisib trebuie administrat imediat după masă, la aproximativ aceeași oră din zi.

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Acestea nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite. Comprimatele care sunt rupte, crăpate sau care nu sunt intacte nu trebuie înghițite.

Dacă se omite o doză de alpelisib, aceasta poate fi administrată imediat după consumul de alimente și în maximum 9 ore de la ora la care se administrează de obicei.

După un interval de timp mai mare de 9 ore, doza din ziua respectivă trebuie omisă. În ziua următoare, Alpelisib trebuie administrat la ora obișnuită.

Dacă pacientul vomită după administrarea dozei de Alpelisib, acesta nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă şi trebuie să reia schema de administrare în ziua următoare, la ora obişnuită.

Alpelisib trebuie administrat în asociere cu fulvestrant. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15 şi 29, şi, ulterior, o dată pe lună.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficiu clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pot fi necesare modificări ale dozei pentru îmbunătățirea tolerabilității.

**V. Modificările dozei:**
Abordarea reacțiilor adverse grave sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea temporară a dozei şi/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Alpelisib. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelul 1.

Se recomandă reducerea dozei de maximum 2 ori, după care pacientul trebuie să întrerupă definitiv tratamentul cu Alpelisib.

Reducerea dozei trebuie să se facă pe baza celei mai severe toxicități precedente.

**Tabelul 1. Recomandări privind reducerea dozei pentru reacțiile adverse asociate Alpelisib[1]:**

| Nivelul de dozare al Alpelisib | Doză şi regim de administrare | Numărul şi concentrația comprimatelor |
|---|---|---|
| Doza inițială | 300 mg/zi continuu | 2 x comprimate 150 mg |
| Prima reducere a dozei | 250 mg/zi continuu | 1 x comprimat 200 mg şi 1 x comprimat 50 mg |
| A doua reducere a dozei | 200 mg/zi continuu | 1 x comprimat 200 mg |
| [1]În cazul pancreatitei, este permisă numai o reducere a dozei. | | |

***Hiperglicemie***
La pacienții trataţi cu Alpelisib a fost raportată hiperglicemie severă, inclusiv cetoacidoză. Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot scădea hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare).

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele şi simptomele hiperglicemiei (de exemplu, sete excesivă, urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, apetit alimentar crescut, însoțit de pierdere în greutate).

**Tabelul 2. Schemă de monitorizare a glicemiei à jeun:**

<table>
<tr><th></th><th>Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei à jeun și HbA1c la toți pacienții tratați cu Alpelisib</th><th>Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei à jeun și HbA1c la pacienți cu diabet, pre-diabet, IMC ≥30 sau vârsta ≥75 ani tratați cu Alpelisib</th></tr>
<tr><td>La screening, înainte de inițierea tratamentului cu Alpelisib</td><td colspan="2">Test pentru glucoza plasmatică à jeun (FPG), HbA1c și optimizarea valorilor glucozei sanguine a pacientului (vezi Tabelul 3).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">După inițierea tratamentului cu Alpelisib</td><td colspan="2">Se monitorizează FPG în săptămânile 1, 2, 4, 6 și 8 de la începerea tratamentului și, ulterior, lunar.</td></tr>
<tr><td>- Se monitorizează/automonitorizează regulat glicemia à jeun, mai frecvent în primele 4 săptămâni și mai ales în primele 2 săptămâni de tratament, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.</td><td>- Se monitorizează/automonitorizează glicemia à jeun, zilnic, în primele 2 săptămâni de tratament. Apoi, se continuă monitorizarea glicemiei à jeun, cu frecvența necesară monitorizării hiperglicemiei, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.</td></tr>
<tr><td colspan="2">HbA1c trebuie monitorizată după 4 săptămâni de tratament și, ulterior, la intervale de 3 luni.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dacă apare hiperglicemia după inițierea tratamentului cu Alpelisib</td><td colspan="2">Se monitorizează glicemia à jeun, conform protocoalelor locale și cel puțin până când valorile glicemiei à jeun ajung la valori normale.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Pe durata tratamentului cu medicamente antidiabetice, se continuă monitorizarea glicemiei à jeun minimum o dată pe săptămână, timp de 8 săptămâni, apoi la interval de 2 săptămâni, și se monitorizează glicemia à jeun conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei.</td></tr>
<tr><td colspan="3">* Întreaga monitorizare a glicemiei trebuie efectuată la latitudinea medicului, după cum este clinic indicat.</td></tr>
</table>

**Tabelul 3. Modificarea dozei și abordarea hiperglicemiei[1]:**

| **Valori ale glicemiei à jeun[1]** | **Recomandare** |
|---|---|
| **Scăderea dozei trebuie făcută numai pe baza valorilor glicemiei à jeun (plasmă/sânge).** | |
| | - Trebuie avută în vedere consultarea unui profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratarea hiperglicemiei.<br>- Se recomandă pacienților cu pre-diabet sau celor cu valori ale glicemiei à jeun (FG) >250 mg/dl sau 13,9 mmol/l, indice de masă corporală (IMC) ≥30 sau vârstă ≥75 ani.<br>- Pacienții cu diabet trebuie întotdeauna să se adreseze unui medic diabetolog sau unui profesionist în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei.<br>- Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot reduce hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare și activitate fizică). |
| >LNS-160 mg/dl<br>sau<br>>LNS-8,9 mmol/l | - Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib.<br>- Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale[2]. |
| >160-250 mg/dl sau<br>>8,9-13,9 mmol/l | - Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib.<br>- Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale[2].<br>- Dacă FG nu scade până la ≤160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în 21 zile de la administrarea tratamentului adecvat cu antidiabetice orale[2,3], se reduce doza de Alpelisib cu 1 nivel de dozare și se urmează recomandările specifice valorii corespunzătoare a FG. |
| >250-500 mg/dl sau<br>>13,9-27,8 mmol/l | - Se întrerupe administrarea Alpelisib.<br>- Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale[2] și se are în vedere administrarea de medicamente antidiabetice suplimentare (cum este insulina[3]), timp de 1-2 zile, până la rezolvarea hiperglicemiei.<br>- Se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat (de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice/cetoacidoză/dezechilibre hiperosmolare).<br>- Dacă FG scade până la ≤160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se reia administrarea Alpelisib la următorul nivel inferior de dozare.<br>- Dacă FG nu scade până la ≤160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei.<br>- Dacă FG nu scade până la ≤160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în 21 zile de administrare a tratamentului antidiabetic adecvat[2,3], se întrerupe definitiv tratamentul cu Alpelisib. |

| | |
|---|---|
| >500 mg/dl sau ≥27,8 mmol/l | - Se întrerupe administrarea Alpelisib.<br>- Se inițiază sau se intensifică tratamentul antidiabetic adecvat[2,3] (se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat [de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice/cetoacidoză/dezechilibre hiperosmolare]), se verifică din nou la 24 ore și după cum este clinic indicat.<br>- Dacă FG scade până la ≤500 mg/dl sau ≤27,8 mmol/l, se urmează recomandările care corespund valorilor FG pentru <500 mg/dl.<br>- Dacă FG este confirmată la >500 mg/dl sau ≥27,8 mmol/l după 24 ore, se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib. |
| [1] Valorile glicemiei à jeun reflectă gradul hiperglicemiei, conform CTCAE versiunea 4.03 CTCAE = Criterii comune de terminologie pentru reacții adverse.<br>[2] Trebuie inițiat tratament adecvat cu medicamente antidiabetice și trebuie revizuite informațiile de prescriere respective pentru recomandări privind schema terapeutică și modificarea dozei, inclusiv recomandări locale privind tratamentul diabetic. Metformina a fost recomandată în cadrul unui studiu clinic de fază III, cu următoarea precizare: tratamentul cu metformină trebuie inițiat cu doza de 500 mg o dată pe zi. În funcție de tolerabilitate, doza de metformină poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi, urmată de administrarea unei doze de 500 mg împreună cu micul dejun și unei doze de 1000 mg împreună cu masa de seară, urmată de o altă creștere a dozei până la 1000 mg de două ori pe zi, dacă este necesar.<br>[3] Conform recomandărilor din studiul clinic de fază III, insulina poate fi utilizată timp de 1-2 zile până la rezolvarea hiperglicemiei. Totuși, aceasta poate să nu fie necesară în cele mai multe cazuri de hiperglicemie indusă de alpelisib, dat fiind timpul de înjumătățire scurt al alpelisib, ținând cont și de anticiparea că valorile glucozei se vor normaliza după întreruperea administrării Alpelisib. | |

***Erupții cutanate tranzitorii***

Poate fi avută în vedere administrarea profilactică a antihistaminicelor orale la momentul inițierii tratamentului cu Alpelisib. Suplimentar, antihistaminicele sunt recomandate pentru abordarea terapeutică a simptomelor erupției cutanate tranzitorii. Trebuie inițiat tratament topic cu corticosteroizi la primele semne de erupție cutanată tranzitorie și trebuie avută în vedere administrarea orală de corticosteroizi pentru tratarea erupțiilor cutanate tranzitorii moderate până la severe.

Au fost raportate reacții cutanate severe la administrarea Alpelisib. Tratamentul cu Alpelisib nu trebuie inițiat la pacienții cu antecedente de reacții cutanate severe. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe (de exemplu, simptom prodromal de febră, simptome similare gripei, leziuni la nivelul mucoaselor sau erupții cutanate tranzitorii progresive). Dacă sunt prezente semnele sau simptomele reacțiilor cutanate severe, administrarea Alpelisib trebuie întreruptă până la identificarea cauzei reacției. Se recomandă consultarea unui medic dermatolog.

Dacă se confirmă o reacție cutanată severă, administrarea Alpelisib trebuie întreruptă definitiv. Administrarea Alpelisib nu trebuie reluată la pacienții care au prezentat anterior reacții cutanate severe.

În funcție de severitatea erupțiilor cutanate tranzitorii, poate fi necesară întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Alpelisib, conform Tabelului 4.

**Tabelul 4. Modificarea dozei și abordarea erupțiilor cutanate tranzitorii[1]:**

| Grad | Recomandare |
|---|---|
| Toate gradele | - Trebuie avută întotdeauna în vedere consultarea unui medic dermatolog. |
| Grad 1 (<10% suprafața corporală [SC] cu toxicitate dermică activă) | - Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib.<br>- Se inițiază tratament topic cu corticosteroizi.<br>- Se are în vedere adăugarea unui tratament cu administrare orală de antihistaminic pentru abordarea simptomelor. |
| Grad 2 (10-30% SC cu toxicitate dermică activă) | - Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib.<br>- Se inițiază sau se intensifică tratamentul topic cu corticosteroizi și administrarea orală de antihistaminic.<br>- Se va avea în vedere administrarea orală a unui tratament cu corticosteroizi în doză mică. |
| Grad 3 (de exemplu, erupții cutanate tranzitorii severe, care nu răspund la tratament medicamentos) (>30% SC cu toxicitate dermică activă) | - Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până când erupțiile cutanate tranzitorii sunt de grad ≤1.<br>- Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu administrare topică/orală de corticosteroizi și tratamentul antihistaminic.<br>- Odată obținută ameliorarea până la gradul ≤1, se reia administrarea Alpelisib la același nivel de dozare cu cel utilizat la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii și la nivelul inferior următor în cazul celei de-a doua apariții. |
| Grad 4 (de exemplu, afecțiuni cutanate severe cu vezicule buloase sau exfoliere) (orice % SC, asociat cu suprainfectare extensivă, cu indicație de tratament intravenos cu antibiotic; consecințe cu potențial letal) | - Se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib. |
| [1] Conform CTCAE Versiunea 5.0. | |

***Diaree***

Pacienților trebuie să li se recomande inițierea tratamentului antidiareic, creșterea administrării orale de lichide și notificarea medicului dacă prezintă diaree în timpul administrării Alpelisib.

**Tabelul 5. Modificarea dozei și abordarea diareei:**

| Grad[1] | Recomandare |
|---|---|
| Grad1 | - Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib.<br>- Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. |
| Grad 2 | - Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic.<br>- Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorare la grad ≤1, apoi se reia administrarea la același nivel de dozare. |
| Grad 3 sau 4[2] | - Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic.<br>- Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorare la grad ≤1, apoi se reia administrarea la nivelul următor inferior de dozare. |
| [1] Conform CTCAE Versiunea 5.0.<br>[2] În plus, pacienții trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice locale, inclusiv monitorizare electrolitică, administrare de antiemetice și administrare de antidiareice și/sau substituție volemică și suplimentare electrolitică, după cum este indicat clinic. | |

***Alte toxicități***

*Pneumonită*

La pacienții tratați cu Alpelisib în studii clinice a fost raportată pneumonită, inclusiv cazuri grave de pneumonită/boală pulmonară intestițială acută. Pacienții trebuie informați că este necesar să raporteze prompt orice simptome respiratorii noi sau agravate.

La pacienții care prezintă simptome respiratorii noi sau agravate sau care sunt suspectați că au dezvoltat pneumonită, tratamentul cu Alpelisib trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat pentru pneumonită.

Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum sunt hipoxie, tuse, dispnee sau infiltrat intestițial la examenul

radiologic şi la care au fost excluse cauzele infecţioase, neoplazice sau alte cauze prin investigaţii adecvate.
Administrarea Alpelisib trebuie întreruptă definitiv la toţi pacienţii cu pneumonită confirmată.

*Osteonecroză maxilară*
Trebuie luate măsuri de precauţie la administrarea concomitentă sau succesivă a Alpelisib cu bifosfonaţi sau denosumab.
Tratamentul cu Alpelisib nu trebuie iniţiat la pacienţii cu osteonecroză maxilară curentă, determinată de tratamentul anterior sau concomitent cu bifosfonaţi/denosumab.
Pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze prompt orice simptome noi sau agravate la nivelul cavităţi bucale (cum sunt mobilitate dentară, durere sau tumefiere, leziuni sau secreţii la nivelul cavităţii orale care nu se vindecă) în timpul tratamentului cu Alpelisib.
La pacienţii care dezvoltă osteonecroză a maxilarului, trebuie iniţiat protocolul medical standard.

**Tabelul 6. Modificarea dozei şi abordarea altor toxicităţi (exclusiv hiperglicemie, erupţii cutanate tranzitorii şi diaree)[1]:**

| Grad | Recomandare |
|---|---|
| Grad 1 sau 2 | - Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib.<br>- Se iniţiază terapie adecvată şi se monitorizează după cum este clinic indicat[2,3]. |
| Grad 3 | - Se întrerupe administrarea dozei de Alpelisib până la ameliorarea la grad ≤1, apoi se reia administrarea Alpelisib la nivelul inferior următor de dozare[2]. |
| Grad 4 | - Se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib[3]. |
| [1] Conform CTCAE versiunea 5.0<br>[2] Pentru pancreatită de grad 2 şi 3, se întrerupe administrarea dozei de Alpelisib până la revenirea la grad ≤1 şi se reia la nivelul următor inferior de dozare. Este permisă o singură reducere a dozei. Dacă reapare toxicitate, se întrerupe definitiv tratamentul cu Alpelisib.<br>[3] Pentru creşterea bilirubinemiei totale la grad 2, se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorarea la grad ≤1 şi se reia la aceeaşi doză, dacă se remite în mai puţin de 14 zile sau se reia la nivelul de dozare imediat inferior dacă se remite în mai mult de 14 zile. | |

***Grupe speciale de pacienţi:***
***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienţii cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Există date limitate la pacienţii cu vârsta de ≥75 ani şi, mai ales, la cei cu vârsta de ≥85 ani.

***Insuficienţă renală***
Pe baza analizei farmacocinetice populaţionale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Trebuie procedat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există experienţă privind administrarea Alpelisib la această categorie de pacienţi.

***Insuficienţă hepatică***
Pe baza unui studiu privind insuficienţa hepatică, efectuat la subiecţi fără cancer cu disfuncţie hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C).

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.
– Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)
– Toxicitate inacceptabilă
– Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.”

**42. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 415 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 416, cod (L01EN02): DCI PEMIGATINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 416, cod (L01EN02): DCI PEMIGATINIBUM**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Pemigatinibum administrat în monoterapie este indicat pentru pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.**

**II. Criterii de includere:**

- Pacienţi diagnosticaţi histopatologic cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastatic.
- Rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2) printr-un test diagnostic adecvat.
- Progresie după cel puțin 1 linie de terapie sistemică pentru boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**

- Absenţa rearanjării receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2).
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Utilizarea concomitentă cu sunătoare.

**IV. Doze si mod de administrare:**

Doza recomandată este de 13,5 mg pemigatinib administrat o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie. Comprimatele trebuie luate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să zdrobească, să mestece, să divizeze sau să dizolve comprimatele. Pemigatinib poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă o doză de pemigatinib este omisă cu 4 sau mai multe ore sau dacă apar vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar administrarea trebuie reluată cu următoarea doză programată.

La toți pacienții, trebuie inițiată o dietă săracă în fosfați atunci când valoarea serică a fosfaților este >5,5 mg/dl, iar adăugarea unei terapii de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie luată în considerare atunci când valoarea serică este >7 mg/dl. Doza de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie ajustată până când valoarea serică a fosfaților revine la <7 mg/dl.

Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat care poate conduce la hipocalcemie, mineralizarea țesuturilor moi, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungirea intervalului QT și aritmii.

Întreruperea terapiei și a dietei de reducere a fosfatului trebuie luată în considerare în timpul pauzelor de Pemigatinib sau dacă valoarea serică a fosfatului scade sub intervalul normal. Hipofosfatemia severă poate prezenta confuzie, crize convulsive, constatări neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică.

**V. Modificările dozei:**

***Ajustarea dozei din cauza interacțiunii medicamentoase***
Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 Dacă este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, doza pacienților cărora li se administrează 13,5 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților cărora li se administrează 9 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 4,5 mg o dată pe zi.

***Gestionarea toxicităților***
Modificarea dozei sau întreruperea administrării dozelor trebuie luată în considerare pentru abordarea terapeutică a toxicității.
Nivelurile de reducere a dozei de Pemigatinib sunt rezumate în tabelul 1.

**Tabelul 1. Trepte recomandate de scădere a dozei de pemigatinib:**

| Doza | Trepte de scădere a dozei | |
|---|---|---|
| | Prima | A doua |
| 13,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie | 9 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie | 4,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie |

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv dacă pacientul nu poate tolera 4,5 mg de pemigatinib o dată pe zi.

***Atenționări și precauții speciale***

*Hiperfosfatemie*
Hiperfosfatemia este un efect farmacodinamic preconizat la administrarea de pemigatinib. Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat care poate duce la hipocalcemie, mineralizare a țesuturilor moi, anemie, hiperparatiroidism secundar, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungirea intervalului QT și aritmii.
Mineralizarea țesuturilor moi, inclusiv calcifierea și calcinoza cutanată, au fost observate la tratamentul cu pemigatinib.
Recomandările pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei includ restricția fosfatului alimentar, administrarea terapiei de reducere a fosfatului și ajustarea dozei atunci când este cazul (vezi RCP).

*Hipofosfatemie*
Întreruperea terapiei și a dietei de reducere a nivelului de fosfat trebuie luată în considerare în timpul pauzelor de tratament cu pemigatinib sau dacă valoarea fosfatului seric scade sub intervalul normal.
Hipofosfatemia severă se poate manifesta prin confuzie, crize convulsive, semne neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică.
Pentru pacienții care prezintă hiperfosfatemie sau hipofosfatemie, se recomandă monitorizarea atentă și urmărirea atentă în ceea ce privește tulburărilor demineralizare osoasă.

*Dezlipirea seroasă a retinei*
Pemigatinibul poate cauza dezlipirea seroasei retiniene, care se poate manifesta prin simptome precum vedere încețoșată, corpi flotanți în câmpul vizual sau fotopsia.
Acest lucru poate afecta capacitatea unora dintre pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
Examinarea oftalmologică, inclusiv tomografia în coerență optică (OCT) trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei și o dată la 2 luni în primele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni după aceea și urgent în orice moment pentru simptome vizuale.
Pentru dezlipirea seroasei retiniene, trebuie respectate indicaţiile privind ajustarea dozei (vezi RCP).
Trebuie să se ia în considerare cu atenție pacienții care prezintă tulburări oculare clinic semnificative, cum sunt afecțiunile retiniene, inclusiv, dar fără a se limita la, corioretinita seroasă centrală, degenerescența maculară/retiniană, retinopatia diabetică și dezlipirea anterioară a retinei.

*Ochi uscați*
Pemigatinibul poate produce uscăciunea ochilor. Pacienții trebuie să folosească produse cu efect emolient ocular pentru a preveni sau trata ochiul uscat, după caz.

*Combinație cu inhibitori ai pompei de protoni*
Utilizarea concomitentă a pemigatinibului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată.

*Combinație cu inhibitori puternici ai CYP3A4*
Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 necesită ajustarea dozei (vezi RCP).

Combinație cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 nu este recomandată.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Doza de pemigatinib este identică la vârstnici și la adulți tineri.

***Insuficiență renală***
Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau boală renală în stadiu terminal (ESRD) în hemodializă.
Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

***Insuficiență hepatică***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

**43. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 416 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 417, cod (L01EX14): DCI ENTRECTINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 417, cod (L01EX14): DCI ENTRECTINIBUM**

**I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):**

**Entrectinibum administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă, și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare.**

**II. Criterii de includere:**
- Diagnostic confirmat histologic sau citologic de tumoră solidă local avansată sau metastatică care prezintă o rearanjare a genei NTRK1/2/3 – Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK. Statusul pozitiv pentru fuziunea de gene de tipul NTRK trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek.
- Vârsta peste 12 ani.
- Sunt eligibili pacienţii cu terapii anterioare, cu excepția inhibitorilor Trk.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa rearanjării NTRK1/2/3.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Doza recomandată pentru adulți este de 600 mg entrectinib, administrată o dată pe zi.

Doza recomandată pentru adolescenții şi copiii având vârsta de 12 ani sau mai mare este de 300 mg/m2 suprafață corporală (SC) entrectinib, administrată o dată pe zi.

**Tabelul 1. Dozele recomandate pentru copii și adolescenți:**

| **Suprafața corporală (SC)** | **O doză o dată pe zi** |
|---|---|
| 1,11 $m^2$ la 1,50 $m^2$ | 400 mg |
| ≥ 1,51 $m^2$ | 600 mg |

Dacă o doză planificată de Entrectinib este omisă, pacienții pot compensa doza, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată în termen de 12 ore.

Dacă pacientul prezintă vărsături imediat după administrarea unei doze de Entrectinib, pacienții pot repeta doza.

Capsulele trebuie înghițite întregi şi nu trebuie deschise sau dizolvate, deoarece conținutul capsulei este foarte amar.

Entrectinib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar nu trebuie administrat cu grapefruit sau suc de grapefruit.

**V. Modificările dozei:**
Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o întrerupere temporară, o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Entrectinib, în cazul unor reacții adverse specificate sau în funcție de evaluarea siguranței sau tolerabilității pacientului efectuată de către medicul prescriptor.

La adulți, doza de Entrectinib poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 2). Tratamentul cu Entrectinib trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera o doză de 200 mg o dată pe zi.

**Tabelul 2. Schema de reducere a dozelor la pacienții adulți:**

| **Programul de reducere a dozelor** | **Nivelul dozei** |
|---|---|
| Doza recomandată | 600 mg o dată pe zi |
| Prima reducere a dozei | 400 mg o dată pe zi |
| A doua reducere a dozei | 200 mg o dată pe zi |

La pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani sau mai mare, doza de Entrectinib poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 3). În cazul unor pacienți, este necesar un program intermitent de dozare pentru a ajunge la doza totală săptămânală pediatrică redusă, recomandată. Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera cea mai mică doză redusă.

**Tabelul 3. Programul de reducere a dozelor la pacienții copii și adolescenți:**

| **Acțiune** | **SC de 1,11 $m^2$ la 1,50 $m^2$** (o dată/zi) | **SC ≥ 1,51 $m^2$** (o dată/zi) |
|---|---|---|
| Doza recomandată | 400 mg | 600 mg |
| Prima reducere a dozei | 300 mg | 400 mg |
| A doua reducere a dozei | 200 mg, timp de 5 zile în fiecare săptămână* | 200 mg |
| *5 zile în fiecare săptămână: Luni, Miercuri, Vineri, Sâmbătă și Duminică | | |

***Atenționări și precauții speciale pentru utilizare***

***Tulburări cognitive***
În studiile clinice cu Entrectinib au fost raportate tulburări cognitive, inclusiv confuzie, modificări ale stării mentale, afectarea memoriei și halucinații.
Pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani au prezentat o incidență mai mare a acestor evenimente decât pacienții tineri.
Pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale modificărilor cognitive.
În funcție de gravitatea tulburărilor cognitive, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul survenirii unor modificări cognitive în tratamentul cu Entrectinib.
Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor, dacă ei prezintă tulburări cognitive.

***Hiperuricemie***
Hiperuricemia s-a observat la pacienți tratați cu entrectinib.

Nivelurile acidului uric seric trebuie să fie evaluate anterior inițierii tratamentului cu Entrectinib și periodic, în timpul tratamentului.
Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele hiperuricemiei.
Tratamentul cu medicamente care scad nivelul uraților trebuie inițiat după cum este indicat clinic, iar administrarea Entrectinib trebuie întreruptă pentru depistarea semnelor și simptomelor de hiperuricemie.
Doza de Entrectinib trebuie modificată în funcție de gravitate, conform RCP.

***Insuficiență cardiacă congestivă***
Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost raportată la mai puțin de 5% dintre pacienții din studiile clinice cu Entrectinib.
Pentru pacienții care prezintă simptome sau cu factori de risc cunoscuți ai ICC, fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Entrectinib. Pacienții care primesc tratament cu Entrectinib trebuie monitorizați cu atenție, iar cei cu semne clinice și simptome de ICC, inclusiv dispnee sau edem, trebuie evaluați și tratați conform indicațiilor clinice.
În funcție de severitatea ICC, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat conform RCP.

***Prelungirea intervalului QTc***
Prelungirea intervalului QT s-a observat la pacienții tratați cu Entrectinib în studiile clinice. Utilizarea de Entrectinib trebuie evitată la pacienții care au, la inițierea tratamentului, un interval QT mai mare de 450 ms, la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit și la pacienții care iau medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT.
Dacă este posibil, administrarea Entrectinib trebuie evitată la pacienţii cu dezechilibre electrolitice sau afecţiune cardiacă semnificativă, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă și bradiaritmie. Dacă în opinia medicului curant, beneficiile potențiale ale Entrectinib la un pacient cu oricare dintre aceste afecțiuni depășesc riscurile potențiale, trebuie efectuată o monitorizare suplimentară și luată în considerare o consultație de specialitate.
Se recomandă evaluarea EKG și a electroliților la inițierea tratamentului și după 1 lună de la începerea tratamentului cu Entrectinib.
De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a EKG-urilor și electroliților, așa cum este indicat clinic, pe perioada tratamentului cu Entrectinib.
În funcție de severitatea prelungirii intervalului QTc, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat conform RCP.

***Interacțiuni cu alte medicamente***
Administrarea concomitentă a Entrectinib cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A crește concentrațiile plasmatice de entrectinib, care ar putea crește frecvența sau severitatea reacțiilor adverse.

La adulți, în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, utilizarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A cu Entrectinib trebuie limitată la 14 zile și doza de Entrectinib trebuie redusă după cum urmează:
- 100 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A
- 200 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii moderați ai CYP3A.

După întreruperea administrării concomitente a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A, doza de Entrectinib administrată anterior inițierii tratamentului cu inhibitorul puternic sau moderat al CYP3A poate fi reluată. Poate fi necesară o perioadă de eliminare pentru inhibitorii CYP3A4 cu un timp de înjumătățire îndelungat.

În timpul tratamentului cu Entrectinib, trebuie evitat consumul de grapefruit și de produse pe bază de grapefruit.

Administrarea concomitentă a Entrectinib cu un inductor puternic sau moderat al CYP3A sau P-gp scade concentrațiile plasmatice de entrectinib, care poate reduce eficacitatea Entrectinib, iar aceasta trebuie evitată.

***Intoleranţă la lactoză***
Acest medicament conţine lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbția glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

***Insuficienţă renală***
Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

***Insuficiență hepatică***
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică asociată ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) sau severă (Child-Pugh C). Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie să fie atent monitorizați pentru insuficiență hepatică și reacții adverse.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.”

**44. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 417 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 418, cod (L01EX18): DCI AVAPRITINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 418, cod (L01EX18): DCI AVAPRITINIBUM**

**A. <u>TUMORI GASTROINTESTINALE STROMALE (GIST)</u>**

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**
**Avapritinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).**

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 193 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală***.**

**II. Criterii de includere:**
- Diagnostic confirmat de GIST nerezecabil sau metastatic cu o mutație D842V în gena PDGFRα.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absența mutație D842V în gena PDGFRα.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Doza inițială recomandată de avapritinibum este de 300 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar. Comprimatele trebuie luate pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau la cel puțin 2 ore după masă. Pacienții trebuie să înghită comprimatul(ele) întreg(i), cu un pahar cu apă.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibum cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinibum trebuie redusă de la 300 mg pe cale orală o dată pe zi până la 100 mg pe cale orală o dată pe zi.
Dacă se omite o doză de avapritinibum, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore.
Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată.
Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinibum, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată.

**V. Modificările dozei:**
Poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului, cu sau fără reducerea dozei, pentru gestionarea reacțiilor adverse, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.
Doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și tolerabilitate.
Reducerile și modificările dozei recomandate, pentru reacții adverse, sunt furnizate în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Reduceri ale dozei recomandate de Avapritinibum pentru reacții adverse:**

| Reducerea dozei | GIST (doza inițială de 300 mg) |
|---|---|
| Prima | 200 mg o dată pe zi |
| A doua | 100 mg o dată pe zi |

***Atenționări și precauții speciale pentru utilizare***

*Hemoragii*

Avapritinibum a fost asociat cu o incidență crescută a reacțiilor adverse hemoragice, incluzând reacții adverse grave și severe, cum sunt hemoragia gastrointestinală și hemoragiile intracraniene la pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată.

Reacțiile adverse hemoragice gastrointestinale au fost reacțiile adverse hemoragice cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu avapritinibum pentru pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată, apărând și hemoragii hepatice și tumorale.

Supravegherea de rutină a reacțiilor adverse hemoragice trebuie să includă examenul fizic. Hemoleucograma completă, incluzând trombocitele și parametrii de coagulare trebuie monitorizați, în special la pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerare și la cei tratați cu anticoagulante (de exemplu, warfarină și fenprocumonă) sau alte medicamente concomitente care cresc riscul de sângerare.

*Hemoragii intracraniene*

S-au raportat reacții adverse grave de hemoragie intracraniană la pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate cărora li s-a administrat avapritinibum. Mecanismul exact nu este cunoscut. Nu există experiență din studii clinice privind utilizarea avapritinibum la pacienți cu metastaze cerebrale. Înainte de inițierea avapritinibum, riscul de hemoragie intracraniană trebuie evaluat cu atenție la pacienții cu risc crescut, incluzându-i pe cei cu trombocitopenie, anevrism vascular sau antecedente de hemoragie intracraniană sau accident cerebral vascular în anul anterior. Pacienții care prezintă semne și simptome neurologice relevante clinic (de exemplu, dureri de cap puternice, probleme de vedere, somnolență și/sau slăbiciune focală) în timpul tratamentului cu avapritinibum trebuie sa oprească administrarea avapritinibum și să-și informeze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Scanarea cerebrală prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) poate fi efectuată la latitudinea medicului, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.

Pentru pacienții cu hemoragie intracraniană observată în timpul tratamentului cu avapritinibum, indiferent de gradul de severitate, administrarea avapritinibum trebuie întreruptă definitiv.

*Efecte cognitive*

Pot apărea efecte cognitive cum sunt afectarea memoriei, tulburări cognitive, stare de confuzie și encefalopatie la pacienții cărora li se administrează avapritinibum. Mecanismul efectelor cognitive nu este cunoscut.

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați din punct de vedere clinic cu privire la semnele și simptomele unor evenimente cognitive, cum sunt pierderea memoriei, confuzia și/sau dificultățile de funcționare cognitivă noi sau crescute. Pacienții trebuie să-și anunțe imediat profesionistul din domeniul sănătății dacă manifestă simptome cognitive noi sau agravate.

Pentru pacienții cu efecte cognitive observate asociate tratamentului cu avapritinibum, trebuie să se reducă dozele conform RCP.

În studiile clinice, reducerea dozei sau întreruperea administrării au ameliorat efectele cognitive de grad $\geq 2$ comparativ cu absența acțiunii.

*Retenția de lichide*

Au fost raportate cazuri de retenție a lichidelor, inclusiv cazuri grave de edem localizat (edem facial, periorbital, periferic și/sau efuziune pleurală sau edeme generalizate cu o categorie de frecvență de cel puțin frecvente, la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate care au luat avapritinibum.

Alte edeme localizate (edem laringian și/sau efuziune pericardică) au fost raportate mai puțin frecvent.

Prin urmare, se recomandă ca pacienții să fie evaluați din punct de vedere al acestor reacții adverse, incluzând evaluarea regulată a greutății și simptomelor respiratorii. O creștere neașteptată în greutate sau

simptomele respiratorii care indică retenția de lichide trebuie investigate atent și trebuie luate măsuri de îngrijire de susținere și terapeutice adecvate, cum sunt diureticele. Pentru pacienții care se prezintă cu ascită, se recomandă evaluarea etiologiei ascitei.

*Prelungirea intervalului QT*
S-a observat prelungirea intervalului QT la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate tratați cu avapritinibum în studii clinice.
Prelungirea intervalului QT poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.
Avapritinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT sau cu risc de prelungire a intervalului QT (de exemplu, din cauza medicamentelor concomitente, a bolilor cardiace preexistente și/sau a tulburărilor electrolitice).
Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului crescut de reacții adverse, inclusiv prelungirea intervalului QT și aritmii asociate. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4, se vor modifica dozele conform RCP.
Trebuie luate în considerare evaluări ale intervalului QT prin electrocardiogramă (ECG) dacă avapritinibum este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

*Inhibitori și inductori ai CYP3A4*
Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate crește concentrația plasmatică de avapritinibum.
Administrarea concomitentă cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A trebuie evitată, deoarece poate scădea concentrația plasmatică de avapritinibum.

*Reacție de fotosensibilitate*
Trebuie evitată sau redusă la minim expunerea la lumina directă a soarelui din cauza riscului de fototoxicitate asociată cu avapritinibum. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri cum sunt îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

***Grupe speciale de pacienți:***
***Vârstnici***
Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

***Insuficiență renală***
Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearanceul creatininei (CLCr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault].
Avapritinibum nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CLCr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLCr < 15 ml/min), prin urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi recomandată.

***Insuficiență hepatică***
Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) > LSN sau bilirubina totală mai mare de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST) și insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice AST).
Avapritinibum nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, prin urmare, utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu poate fi recomandată.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.”

## B. MASTOCITOZĂ SISTEMICĂ AVANSATĂ (ADVSM)

### DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Mastocitoza sistemică este o boală hematologică caracterizată prin proliferarea și acumularea clonală de mastocite în măduva osoasă și/sau alte organe extracutanate. Formele avansate includ mastocitoza sistemică agresivă (ASM), mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) și leucemia cu celule mastocitare (MCL).

### I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum)

**În monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu mastocitoza sistemica agresiva (ASM), mastocitoza sistemica cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), dupa cel putin o terapie sistemica.**

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

### II. Criterii de includere în tratament

- pacienți adulți cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM):
  - mastocitoză sistemică agresivă (ASM),
  - mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau
  - leucemie cu celule mastocitare (MCL)
- pacienți care au primit anterior cel puțin o terapie sistemică pentru mastocitoză sistemică avansată.

Diagnosticul de mastocitoză sistemică trebuie stabilit conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

### III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la avapritinibum sau la oricare dintre excipienți.
- Număr de trombocite < 50 × $10^9$/L la inițierea tratamentului.
- Sarcina și alăptarea.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori sau inductori puternici/moderați ai CYP3A trebuie evitată.

### IV. Tratament

Doza recomandată pentru mastocitoză sistemică avansată (AdvSM) este de 200 mg avapritinibum administrat oral o dată pe zi, pe stomacul gol (cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă).
Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Modificări ale dozei în caz de reacții adverse

Doza trebuie ajustată conform recomandărilor, în funcție de siguranță și tolerabilitate.
Reducerile și modificările dozei pentru reacții adverse sunt recomandate la pacienții cu AdvSM sunt furnizate în Tabelele 1 și 2.

**Tabel 1.** Reduceri ale dozei recomandate de avapritinibum **în cazul apariției reacțiilor adverse**

| **Reducerea dozei** | **AdvSM (doza inițială 200 mg)** |
|---|---|
| Prima reducere | 100 mg o dată pe zi |
| A doua reducere | 50 mg o dată pe zi |
| A treia reducere | 25 mg o dată pe zi |

**Tabel 2.** Reduceri ale dozei recomandate de avapritinibum **în cazul următoarelor reacții adverse** (conform RCP)

| **Reacția adversă** | **Severitate*** | **Modificarea dozei** |
|---|---|---|
| Hemoragie intracraniană | Orice grad | Întrerupere definitivă a tratamentului |
| Efecte cognitive** | Grad 1 | Continuați cu aceeași doză, reduceți doza sau întrerupeți până la ameliorare până la nivelul inițial sau remisiune. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă. |
| | Grad 2–3 | Întrerupeți terapia până la ameliorare până la nivelul inițial, Gradul 1 sau remisiune. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă. |
| | Gradul 4 | Întrerupeți definitiv administrarea. |
| Trombocitopenie | <50 ×10⁹/L | Întrerupeți administrarea dozelor până ce numărul de trombocite este ≥ 50 x 109 /l, apoi reluați la o doză redusă (vezi Tabelul 1). Dacă numărul de trombocite nu revine la peste 50 x 109 /l, luați în considerare administrarea de terapie de susținere cu trombocite. |

** Severitatea reacțiilor adverse clasificate în baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute, NCI), versiunea 4.03 și 5.0 ** Reacții adverse cu impact asupra activităților vieții zilnice (Activities of Daily Living, ADL) pentru reacții adverse de gradul 2 sau peste.*

Doze omise

Dacă se omite o doză de avapritinibum, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore (vezi Mod de administrare). Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinibum, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată

## V. Monitorizarea tratamentului

- Hemoleucograma completă, inclusiv determinarea numărului de trombocite, trebuie monitorizată periodic pe durata tratamentului. La pacienții tratați cu avapritinibum se pot observa anemie, neutropenie și trombocitopenie, motiv pentru care evaluarea hematologică trebuie efectuată regulat pe parcursul terapiei.
- Numărul de trombocite trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul cu avapritinibum nu este recomandat la pacienții cu număr de trombocite <50 × 10⁹/L. După inițierea terapiei, numărul de trombocite trebuie monitorizat la intervale regulate, în special în primele 8 săptămâni de tratament.
- Funcția hepatică trebuie evaluată periodic, prin determinarea transaminazelor serice (AST, ALT) și a bilirubinei, având în vedere posibilitatea apariției creșterilor valorilor acestor parametri în timpul tratamentului.
- Pacienții trebuie monitorizați clinic pentru apariția semnelor și simptomelor neurologice, inclusiv tulburări cognitive, afectarea memoriei, confuzie sau alte modificări ale statusului mental.
- Se recomandă evaluarea retenției de lichide, inclusiv monitorizarea apariției edemelor periferice sau periorbitale, a efuziunilor pleurale sau pericardice și a creșterii ponderale inexplicabile.

- Monitorizarea intervalului QT prin electrocardiogramă (ECG) trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT sau la cei care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse gastrointestinale, precum greață, vărsături sau diaree, iar tratamentul simptomatic trebuie instituit conform practicii clinice standard.
- Având în vedere riscul de reacții adverse hemoragice, pacienții trebuie evaluați clinic pentru semne de sângerare și trebuie efectuate periodic investigații de laborator adecvate.

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

Hemoragii: tratamentul cu avapritinibum a fost asociat cu apariția reacțiilor adverse hemoragice, inclusiv hemoragii gastrointestinale și hemoragii intracraniene. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de sângerare.

În cazul apariției unei hemoragii intracraniene, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Trombocitopenie: avapritinibum poate determina scăderea numărului de trombocite. Numărul de trombocite trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului și monitorizat periodic pe parcursul terapiei.

Efecte cognitive: pot apărea tulburări de memorie, confuzie sau alte tulburări cognitive. Pacienții trebuie monitorizați clinic pentru apariția sau agravarea acestor simptome.

Retenția de lichide: tratamentul poate fi asociat cu edeme periferice sau periorbitale, efuziuni pleurale sau pericardice și edeme generalizate.

Prelungirea intervalului QT: avapritinibum poate determina prelungirea intervalului QT, fiind necesară prudență la pacienții cu factori de risc sau care primesc medicamente ce pot prelungi intervalul QT.

Tulburări gastrointestinale: diareea, greața și vărsăturile sunt reacții adverse frecvente și trebuie gestionate conform practicii clinice standard.

Interacțiuni medicamentoase: administrarea concomitentă cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece poate modifica concentrația plasmatică a avapritinibum.

Fotosensibilitate: pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea excesivă la radiații solare și să utilizeze măsuri adecvate de protecție solară.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

Tratamentul cu avapritinibum se întrerupe în următoarele situații:

- **progresia bolii** sub tratament;
- apariția unei **hemoragii intracraniene**;
- apariția unei **toxități inacceptabile**, în pofida reducerii dozei sau a întreruperii temporare a tratamentului.

**VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea hematologie.”

**45. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 418 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 419, cod (L01EX19): DCI RIPRETINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 419, cod (L01EX19): DCI RIPRETINIBUM**

**I. Indicații: GIST (face obiectul unui contract cost volum)**

**Ripretinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib.**

**II. Criterii de includere:**
- Pacienți cu diagnostic de GIST în stadiu avansat, care au progresat în urma tratamentului cu imatinib, sunitinib și regorafenib sau care au intoleranță la oricare dintre aceste tratamente.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**

Doza recomandată este de 150 mg ripretinib (trei comprimate de 50 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie luate în fiecare zi la aceeaşi oră, cu sau fără alimente. Medicii prescriptori trebuie să instruiască pacienții să înghită comprimatele întregi și să nu le mestece, divizeze sau sfărâme. Pacienții nu trebuie să ingereze comprimatele dacă acestea sunt sparte, crăpate sau dacă nu sunt intacte, deoarece efectele potențiale ale acestor modificări nu au fost evaluate.

Dacă pacientul uită să ia o doză de Ripretinib în decurs de 8 ore de la momentul administrării obișnuite, acesta trebuie instruit să o ia cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la momentul programat obișnuit.

Dacă pacientul uită o doză cu mai mult de 8 ore față de ora la care este luată de obicei, acesta trebuie instruit să nu ia doza omisă și doar să reia schema terapeutică obișnuită cu administrare în ziua următoare.

În cazul în care apar vărsături după administrarea Ripretinib, pacientul nu trebuie să ia o doză de substituție și trebuie să reia schema terapeutică în ziua următoare, la ora obișnuită.

**V. Modificările dozei:**
Pot fi necesare întreruperi ale administrării dozei sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală.
Doza redusă recomandată în caz de reacții adverse este de 100 mg, administrată oral, o dată pe zi. Tratamentul cu Ripretinib trebuie oprit definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 100 mg administrată o dată pe zi pe cale orală.

***Atenționări și precauții speciale pentru utilizare***

*Sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP)*

SEPP a apărut la pacienții tratați cu ripretinib. În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă.

*Hipertensiune arterială*
Hipertensiunea arterială a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib. Tratamentul cu ripretinib nu trebuie inițiat decât dacă tensiunea arterială este reglată în mod corespunzător. Tensiunea arterială trebuie monitorizată, după cum este indicat din punct de vedere clinic.
În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă sau tratamentul trebuie oprit definitiv.

*Insuficiență cardiacă*
Insuficiența cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență ventriculară stângă acută și disfuncție diastolică) a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib.
Fracția de ejecție trebuie evaluată prin ecocardiogramă sau scanare cu interval de achiziție multiplu (MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu ripretinib, precum și în timpul tratamentului, în funcție de indicațiile clinice.
Administrarea de ripretinib trebuie oprită definitiv în caz de disfuncție sistolică a ventriculului stâng de gradul 3 sau 4.
Siguranța ripretinibului nu a fost evaluată la pacienți cu o fracție de ejecție ventriculară stângă la momentul inițial sub 50%.

*Malignități cutanate*
Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) și melanomul au fost raportate la pacienții tratați cu ripretinib.
La inițierea tratamentului cu ripretinib și în mod regulat în timpul tratamentului, trebuie efectuate evaluări dermatologice.
Leziunile cutanate suspecte trebuie tratate prin rezecție și evaluare dermatologică.
Tratamentul cu ripretinib trebuie continuat la aceeași doză.

*Complicații ale cicatrizării plăgilor*
Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a evalua efectul ripretinibului asupra cicatrizării plăgilor. Pot apărea complicații care afectează cicatrizarea plăgilor la pacienții tratați cu medicamente care inhibă calea de semnalizare a factorului de creștere endotelial vascular (FCEV). Prin urmare, ripretinibul are potențialul de a afecta negativ procesul de cicatrizare a plăgilor.
Tratamentul cu ripretinib trebuie întrerupt cu cel puțin 3 zile înainte de și după operații chirurgicale minore și cu cel puțin 5 zile înainte de și după operații chirurgicale majore.
Ulterior, după operația chirurgicală, tratamentul cu ripretinib poate fi reluat, în funcție de evaluarea clinică a cicatrizării adecvate a plăgii.

*Fototoxicitate*
Ripretinibul prezintă un potențial de fototoxicitate.
Se recomandă ca pacienților să li se sugereze să evite sau să reducă la minimum expunerea la lumina directă a soarelui, la lămpi solare și la alte surse de radiații ultraviolete, din cauza riscului de fototoxicitate asociat cu utilizarea de ripretinib. Pacienții trebuie instruiți să folosească măsuri precum îmbrăcăminte de protecție (mâneci lungi și pălărie) și creme cu protecție solară cu factor de protecție mare.

*Inhibitori și inductori ai CYP3A*
Ripretinibul este un substrat al CYP3A.
Administrarea concomitentă a ripretinibului cu inhibitorul puternic al CYP3A și al glicoproteinei P (gp-P) itraconazol a determinat creșterea expunerii plasmatice la ripretinib.
Se recomandă precauție la administrarea ripretinibului concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A și ai P-gp.

Administrarea concomitentă a ripretinibului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a determinat scăderea expunerii plasmatice la ripretinib. Prin urmare, trebuie evitată administrarea cronică de inductori puternici sau moderați ai CYP3A concomitent cu ripretinib.

*Intoleranţă la lactoză*

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante clinic între pacienții vârstnici (cu vârsta > 65 de ani) și cei mai tineri (cu vârsta ≤ 65 și ≥ 18 ani).

***Insuficienţă renală***

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Sunt disponibile doar date clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă [clearance-ul creatininei (Clcr) <30 ml/min].

Nu s-a stabilit o doză recomandată de Ripretinib la pacienții cu insuficiență renală severă.

***Insuficiență hepatică***

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu s-a stabilit o doză recomandată de Ripretinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

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

**VII. Prescriptori:**

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.”

**46. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 419 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 420, cod (L01FX12): DCI TAFASITAMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 420, cod (L01FX12): DCI TAFASITAMABUM**

**I. Indicație terapeutică - Limfom difuz cu celulă B mare (DLBCL), recidivat sau refractar (face obiectul unui contract cost volum)**

Tafasitamabum este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de Tafasitamabum în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă B mare (DLBCL) recidivat sau refractar, care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu DLBCL recidivat sau refractar, care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).

**III. Criterii de excludere**

- Nu se utilizează Tafasitamabum în timpul sarcinii. Sarcina trebuie exclusă înainte de tratament.
- Nu se cunoaște dacă Tafasitamabum trece în laptele matern. Nu este recomandată alaptarea în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament**

**Forma de prezentare** - Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, un flacon de pulbere conținând 200 mg de Tafasitamabum.

**Doză**

Doza recomandată este de 12 mg per kg de greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă conform schemei următoare:

- Ciclul 1: perfuzie în ziua 1, 4, 8, 15 și 22 ale ciclului.
- Ciclurile 2 și 3: perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu.
- Ciclul 4 până la progresia bolii: perfuzie în ziua 1 și 15 din fiecare ciclu.

Fiecare ciclu are 28 zile.

În plus, pacienții trebuie să își autoadministreze capsule de lenalidomidă la doza inițială recomandată de 25 mg zilnic în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu. Doza inițială și dozarea ulterioară pot fi ajustate conform RCP pentru lenalidomidă.

Tafasitamabum plus lenalidomidă în asociere este administrat până la douăsprezece cicluri.

Tratamentul cu lenalidomidă trebuie oprit după maximum douăsprezece cicluri de terapie în asociere.

Pacienții trebuie să continue administrarea Tafasitamabum ca medicament unic în ziua 1 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**Mod de administrare**

Tafasitamabum este pentru administrare intravenoasă, după reconstituire și diluare.

– Pentru prima perfuzie din ciclul 1, viteza perfuziei intravenoase trebuie să fie de 70 ml/oră în primele 30 minute. După aceea, viteza trebuie crescută pentru a finaliza prima perfuzie într-o perioadă de 2,5 ore.
– Toate perfuziile ulterioare trebuie administrate într-o perioadă de 1,5 până la 2 ore.
– În caz de reacții adverse, trebuie luat în considerare modificările recomandate în Tabelul 1.
– Tafasitamabum nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
– Tafasitamabum nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau în bolus.

**Ajustarea dozelor**
– Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (≥ 65 ani).
– Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență renală severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.
– Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.

**Tabelul 1** prezintă modificări ale dozei de Tafasitamabum în cazul reacțiilor adverse. Pentru modificările dozei privind lenalidomida, trebuie consultat RCP pentru lenalidomidă.

| **Reacția adversă** | **Severitate** | **Modificarea dozei** |
|---|---|---|
| Reacții asociate perfuziei | Gradul 2 (moderat) | • Întrerupeți imediat perfuzia și abordați terapeutic semnele și simptomele.<br>• După ce semnele și simptomele se remit sau se reduc la gradul 1, reluați perfuzia de Tafasitamabum cu cel mult 50% din viteza la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă o reacție suplimentară în interval de 1 oră și semnele vitale sunt stabile, viteza perfuziei poate fi crescută la fiecare 30 de minute, după cum este tolerată, în funcție de viteza la care a avut loc reacția. |
| | Gradul 3 (sever) | • Întrerupeți imediat perfuzia și abordați terapeutic semnele și simptomele.<br>• După ce semnele și simptomele se remit sau se reduc la gradul 1, reluați perfuzia de Tafasitamabum cu cel mult 25% din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă o reacție suplimentară în interval de 1 oră și semnele vitale sunt stabile, viteza perfuziei poate fi crescută la fiecare 30 de minute, astfel cum este tolerată, până la maximum 50% din viteza la care a avut loc reacția.<br>• Dacă după reluarea administrării revine reacția, opriți imediat perfuzia. |
| | Gradul 4 (cu risc letal) | • Opriți imediat perfuzia și opriți definitiv administrarea Tafasitamabum. |
| Mielosupresie | Număr de trombocite mai mic de 50 000/µl | • Amânați administrarea Tafasitamabum și a lenalidomidei și monitorizați hemoleucograma completă săptămânal până când numărul trombocitelor este de 50 000/µl sau mai mare.<br>• Reluați administrarea tafasitaamab la aceeași doză și a lenalidomidei în doză redusă dacă trombocitele revin la ≥ 50 000/µl. Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru modificarea dozelor. |

| Reacția adversă | Severitate | Modificarea dozei |
|---|---|---|
| | Număr de neutrofile mai mic de 1 000/µl timp de cel puțin 7 zile<br><br>sau<br><br>Număr de neutrofile mai mic de 1 000/µl cu o creștere a temperaturii corporale până la 38 °C sau mai mare<br><br>sau<br><br>Număr de neutrofile mai mic de 500/µl | • Amânați administrarea Tafasitamabum și a lenalidomidei și monitorizați hemoleucograma completă săptămânal până când numărul neutrofilelor este de 1 000/µl sau mai mare.<br>• Reluați administrarea Tafasitamabum la aceeași doză și a lenalidomidei în doză redusă dacă neutrofilele revin la ≥ 1 000/µl. Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru modificarea dozelor. |

**Particularități:**

**Premedicație recomandată**

– Trebuie administrată premedicație pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei, cu 30 de minute până la 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Tafasitamabum.
– Pentru pacienții care nu prezintă reacții asociate perfuziei în timpul primelor 3 perfuzii, premedicația este opțională pentru perfuziile ulterioare.
– Premedicația poate include antipiretice (de exemplu, paracetamol), blocante ale receptorilor H1 (de exemplu, difenhidramină), blocante ale receptorilor H2 (de exemplu, cimetidină) și/sau glucocorticoizi (de exemplu, metilprednisolon).

**Tratamentul reacțiilor asociate perfuziei**

– Dacă apare o reacție asociată perfuziei (de gradul 2 și mai mare), perfuzia trebuie întreruptă. În plus, trebuie inițiat tratamentul medical adecvat al simptomelor.
– După ce semnele și simptomele se remit sau sunt reduse la gradul 1, perfuzia cu Tafasitamabum poate fi reluată la o viteză redusă a perfuziei (vezi Tabelul 1).
– Dacă un pacient a manifestat o reacție asociată perfuziei, de gradul 1 până la 3, trebuie administrată premedicație înainte de perfuziile ulterioare cu Tafasitamabum.

**Asociere cu lenalidomidă**

– Întrucât Tafasitamabum este indicat în asociere cu lenalidomidă, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent lenalidomidei pentru recomandări privind medicamentele antitrombotice administrate în scop profilactic.

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare;**

**Reacții asociate perfuziei**

– Pot apărea reacții asociate perfuziei și au fost raportate mai frecvent în timpul primei perfuzii.
– Înainte de inițierea perfuziei cu Tafasitamabum trebuie administrată premedicație.

**Mielosupresie**

– Tratamentul cu Tafasitamabum poate provoca mielosupresie gravă și/sau severă, incluzând neutropenie, trombocitopenie și anemie.

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului, înainte de administrarea fiecărui ciclu de tratament.
- Trebuie luată în considerare administrarea factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), în special la pacienții cu neutropenie de gradul 3 sau 4.
- Orice simptome sau semne de infecție trebuie să fie anticipate, evaluate și tratate. Tafasitamabum trebuie administrat pacienților cu infecție activă numai dacă infecția este tratată corespunzător și bine controlată.
- Trebuie luată în considerare amânarea administrării concomitente a medicamentelor care pot crește riscul de sângerare (de exemplu, antiagregante plachetare, anticoagulante).

**Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)**
- Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea simptomelor sau semnelor neurologice,
- nou apărute sau agravarea celor existente, care ar putea sugera LMP.
- Dacă se confirmă prezența LMP, administrarea de Tafasitamabum trebuie oprită definitiv.

**Sindrom de liză tumorală**
- Înainte de tratamentul cu Tafasitamabum trebuie luate măsuri/instituită profilaxie corespunzătoare în conformitate cu liniile directoare locale.
- Pacienții trebuie strict monitorizați pentru sindromul de liză tumorală în timpul tratamentului cu Tafasitamabum.

**Imunizări**
- Vaccinarea cu vaccinuri vii nu este recomandată concomitent cu tratamentul cu Tafasitamabum.

**VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)**
- Monitorizarea hemoleucogramei complete, având în vedere riscul apariției citopeniilor, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie.
- Monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție, inclusiv infecții oportuniste.
- Monitorizarea pacienților pentru apariția manifestărilor hemoragice.
- Monitorizarea pacienților pentru identificarea simptomelor sau semnelor care ar putea sugera LMP.
- Monitorizarea pacienților pentru sindromul de liză tumorală.

**VII. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament**

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu **Tafasitamabum + lenalidomidă** se va realiza conform **Criteriilor Lugano 2014**, standardul actual pentru limfoamele avide de fluorodeoxiglucoză (FDG) - FDG-avide - precum DLBCL, cu utilizarea **PET-CT ca metodă principală** de apreciere a răspunsului metabolic.

**Tipuri de răspuns conform Lugano:**
- **RC (răspuns complet):** dispariția captării FDG (Deauville 1–3).
- **RP (răspuns parțial):** reducere semnificativă a captării FDG și scădere ≥50% a dimensiunilor leziunilor.
- **BS (boală stabilă):** fără modificări relevante.
- **PB (progresia bolii):** noi leziuni FDG-pozitive sau creșteri >50%.

**Frecvența evaluărilor:**
- evaluare inițială (baseline),
- reevaluări periodice la 8–12 săptămâni,
- reevaluare la finalul fazei de combinație și ulterior pe durata monoterapiei cu Tafasitamabum.

**Indicatori utilizați în practică:**
- **ORR (rata de răspuns: CR + PR)** – utilizată și în studiile care au stat la baza aprobării (L-MIND).
- **CR rate**, **DOR**, **PFS** și **OS** ca repere clinice în monitorizare.

**Aspecte clinice:**
Citopeniile sunt frecvent asociate lenalidomidei și nu indică neapărat progresie; interpretarea trebuie corelată clinic.

**VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului**
Tratamentul cu Tafasitamabum se întrerupe în următoarele situații:
- **Progresia bolii** – tratamentul se oprește la apariția progresiei.
- **Toxicitate inacceptabilă** în ciuda măsurilor suportive (hematologică sau non-hematologică).
- **Reacții de perfuzie severe** (Grade ≥3) sau care pun viața în pericol.
- **Infecții severe** care contraindică continuarea tratamentului.
- **Sarcină** (riscul de toxicitate embrio-fetală).

**IX. Prescriptori**
Inițierea și continuarea tratamentului se realizează de către medici cu specialitatea hematologie.”

**47. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 420 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 421, cod (L01FX18): DCI AMIVANTAMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 421, cod (L01FX18): DCI AMIVANTAMABUM**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**
**Amivantamabum în monoterapie, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR (receptorilor factorului de creștere epidermică), după eșecul terapiei pe bază de platină.**

**II. Criterii de includere:**
- Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a **EGFR** - înaintea inițierii tratamentului cu Amivantamabum, trebuie determinată existența mutației **EGFR** în eșantioanele de țesut tumoral (sau plasmatic) utilizând o metodă de testare validată. Testarea poate fi efectuată în orice moment de la diagnosticul inițial până la inițierea tratamentului.
- Progresie în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.
- ECOG 0-1.

*Notă:*
*Pot beneficia de continuarea tratamentului pacienții cu acestă indicație terapeutică care au primit anterior tratament cu Amivantamabum din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.*

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaților activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**
Amivantamabum este destinat administrării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu soluție injectabilă sterilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
Amivantamabum trebuie administrat cu un filtru inclus în linia de perfuzie.
Dozele recomandate de Amivantamabum în monoterapie sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Doză recomandată de Amivantamabum la fiecare 2 săptămâni:**

| **Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial[a]** | **Doza de Amivantamab** | **Schemă** | **Număr de flacoane** |
|---|---|---|---|
| **Mai mică de 80 kg** | 1050 mg | Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4<br>• Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2<br>• Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1 | 3 |
| | | La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5 | |
| **Mai mare sau egală cu 80 kg** | 1400 mg | Săptămânal (în total 4 doze) – săptămânile 1 până la 4<br>• Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2<br>• Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1 | 4 |
| | | La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5 | |
| [a] Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale. | | | |

Dacă se omite o doză planificată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată în consecință, menținând intervalul de tratament.
Amivantamabum trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie (RALP-uri), dacă apar.

**V. Modificările dozei:**

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad ≤ 1 sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă.
Dacă o întrerupere durează mai mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 2.

**Tabelul 2. Recomandări privind modificarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse:**

| **Doza la care au apărut reacțiile adverse** | **Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse** | **Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse** | **Doză după a treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse** |
|---|---|---|---|
| 1050 mg | 700 mg | 350 mg | Se oprește tratamentul cu Amivantamab |
| 1400 mg | 1050 mg | 700 mg | |
| 1750 mg | 1400 mg | 1050 mg | |
| 2100 mg | 1750 mg | 1400 mg | |

*Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie*
Perfuzia trebuie întreruptă la primul semn de RALP.
Tratamente suplimentare de susținere a funcțiilor vitale (de exemplu, glucocorticoizi, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice.

Gradul 1-3 (ușor-sever): După recuperarea simptomelor, se reia perfuzia cu 50% din viteza anterioară. Dacă nu există alte simptome, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de viteza de perfuzare recomandată (vezi RCP). Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză [inclusiv dexametazonă (20 mg) sau echivalent].
Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Amivantamabum.

*Reacții cutanate și unghiale*
Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 1-2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, pentru erupția cutanată persistentă de gradul 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi Tabelul 2).
Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Amivantamabum până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale ≤ grad 2, tratamentul cu Amivantamabum trebuie reluat cu o doză redusă.
Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Amivantamabum trebuie întrerupt permanent.

*Boala pulmonară interstițială*
Tratamentul cu Amivantamabum trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită).
Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Amivantamabum trebuie oprit permanent.

***Medicația concomitentă recomandată***

Înainte de perfuzie (săptămâna 1, zilele 1 și 2), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri (vezi Tabelul 3). Pentru dozele ulterioare, este necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice.

După o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei, trebuie reluată de asemenea administrarea de glucocorticoizi.

Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

**Tabelul 3. Schema de administrare a premedicației:**

| **Medicație prealabilă** | **Doză recomandată** | **Cale de administrare** | **Interval de dozare înainte de administrarea Amivantamab** |
|---|---|---|---|
| Antihistaminic* | Difenhidramină (25 până 50 mg) sau echivalent | Intravenoasă | 15 până la 30 de minute |
| | | Orală | 30 până la 60 de minute |
| Antipiretic* | Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1000 mg) | Intravenoasă | 15 până la 30 de minute |
| | | Orală | 30 până la 60 de minute |
| Glucocorticoid‡ | Dexametazonă (20 mg) sau echivalent | Intravenoasă | 60 până la 120 de minute |
| Glucocorticoid+ | Dexametazonă (10 mg) sau echivalent | Intravenoasă | 45 până la 60 de minute |
| * Necesar la toate dozele.<br>‡ Necesar la doza inițială (săptămâna 1, ziua 1) sau la următoarea doză ulterioară în cazul unei RALP.<br>+ Necesar la a doua doză (săptămâna 1, ziua 2); opțional pentru dozele ulterioare. | | | |

***Vitezele de perfuzare***

După diluare, perfuzia trebuie administrată intravenos la vitezele de perfuzare prezentate în Tabelul 4 de mai jos.

Din cauza frecvenței RALP-urilor la prima doză, Amivantamabum trebuie perfuzat în vena periferică în săptămâna 1 și în săptămâna 2; perfuzia cu o linie centrală poate fi administrată în săptămânile următoare, când riscul de RALP este mai mic. Se recomandă ca prima doză să fie preparată cât mai aproape posibil de administrare, pentru a maximiza probabilitatea terminării perfuziei în cazul unei RALP.

**Tabelul 4. Vitezele de perfuzare pentru administrarea Amivantamabum la fiecare 2 săptămâni:**

| **Greutate corporală mai mică de 80 kg** | | | |
|---|---|---|---|
| **Săptămână** | **Doză (per pungă de 250 ml)** | **Viteza de perfuzare inițială** | **Viteza de perfuzare ulterioară‡** |
| **Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)** | | | |
| Săptămâna 1 *Ziua 1* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| Săptămâna 1 *Ziua 2* | 700 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| **Săptămâna 2** | 1050 mg | 85 ml/h | |
| **Săptămânile ulterioare*** | 1050 mg | 125 ml/h | |
| **Greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg** | | | |
| **Săptămână** | **Doză (per pungă de 250 ml)** | **Viteza de perfuzare inițială** | **Viteza de perfuzare ulterioară‡** |
| **Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)** | | | |
| Săptămâna 1 *Ziua 1* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| Săptămâna 1 *Ziua 2* | 1050 mg | 35 ml/h | 50 ml/h |
| **Săptămâna 2** | 1400 mg | 65 ml/h | |
| **Săptămâna 3** | 1400 mg | 85 ml/h | |
| **Săptămânile ulterioare*** | 1400 mg | 125 ml/h | |

* După săptămâna 5, se administrează pacienților la fiecare 2 săptămâni.

‡ Creșteți viteza de perfuzare inițială la viteza de perfuzare ulterioară după 2 ore, în absența RALP-urilor.

***Atenționări și precauții speciale***
*Reacții adverse legate de perfuzie*
Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut frecvent la pacienții tratați cu Amivantamabum.
Înainte de perfuzia inițială (Săptămâna 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri.
Pentru dozele ulterioare, trebuie administrate antihistaminice și antipiretice.
Perfuzia inițială trebuie administrată în doze divizate în Săptămâna 1, Ziua 1 și 2.
Pacienții trebuie tratați în unități medicale adecvate abordului terapeutic al RALP.
Perfuziile trebuie întrerupte la primul semn de RALP-uri de orice severitate, iar medicamentele administrate după perfuzie trebuie administrate conform indicațiilor clinice.
După remisiunea simptomelor, perfuzia trebuie reluată la 50% din viteza anterioară.
În cazul RALP-urilor recurente de grad 3 sau grad 4, tratamentul cu Amivantamabum trebuie întrerupt permanent.

*Boala pulmonară interstițială*
La pacienții cărora li se administrează Amivantamabum au fost raportate boli pulmonare interstițiale (BPI) sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită).
Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Dacă apar simptome, tratamentul cu Amivantamabum trebuie întrerupt până la evaluarea acestor simptome.
Trebuie evaluată BPI suspectată sau reacțiile adverse asemănătoare BPI și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratamentul adecvat.
Amivantamabum trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu BPI confirmată sau reacții adverse asemănătoare BPI.

*Reacții cutanate și unghiale*
La pacienții cărora li se administrează Amivantamabum au apărut erupții cutanate (inclusiv dermatită acneiformă), prurit și xerodermie.
Pacienții trebuie instruiți să limiteze expunerea la soare în timpul și timp de 2 luni după tratamentul cu Amivantamabum. Se recomandă echipament de protecție și utilizarea de creme cu factor protecție solară cu spectru larg UVA/UVB. Crema emolientă fără alcool este recomandată pentru zonele uscate. Trebuie avută în vedere o abordare profilactică pentru prevenirea erupțiilor cutanate.
Dacă apar reacții cutanate, trebuie administrați corticosteroizi topici și antibiotice topice și/sau orale.
În cazul evenimentelor de grad 3 sau al celor slab tolerate de grad 2, trebuie administrate, de asemenea, antibiotice sistemice și corticosteroizi cu administrare orală.
Pacienții care prezintă erupții cutanate severe care au un aspect sau o distribuție atipică sau care nu prezintă o ameliorare în decurs de 2 săptămâni trebuie să se adreseze imediat unui dermatolog. Amivantamabum trebuie redus, întrerupt sau întrerupt permanent în funcție de severitate.
S-a raportat apariția necrolizei epidermice toxice (NET). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă se confirmă NET.

*Tulburări oculare*
La pacienții cărora li se administrează Amivantamabum au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită. Pacienții care prezintă agravarea simptomelor oculare trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog și trebuie să întrerupă utilizarea lentilelor de contact până la evaluarea simptomelor.

*Notă:*
*Pentru managementul toxicităților și modificarea dozelor, consultați RCP-ul produsului.*

***Grupe speciale de pacienți:***
***Vârstnici***
Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

***Insuficienţă renală***
Nu s-au efectuat studii specifice cu Amivantamabum la pacienți cu insuficiență renală.
Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece Amivantamabumul nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

***Insuficiență hepatică***
Nu s-au efectuat studii specifice cu Amivantamabum la pacienți cu insuficiență hepatică.
Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.
Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece Amivantamabum nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală.”

**48. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 421 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 422, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 422, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM**

**I. Indicații: Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.**

*Această indicație 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 diagnosticaţi cu CHC avansat sau nerezecabil, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic noninvaziv al CHC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză.
- Pacienții cu CHC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale sau pacienții care au contraindicații operatorii sau pacienții cu CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală.
- Fără terapie anterioară pentru CHC avansat sau nerezecabil.
- CHC BCLC stadiul B (care nu este eligibil pentru terapie loco-regională) sau stadiul C.
- Scor CHILD-PUGH A.
- Pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HVB (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic.
- ECOG 0-1.

*Notă:*
*Pot beneficia de continuarea tratamentului pacienții cu acestă indicație terapeutică care au primit anterior tratament cu Tremelimumabum din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.*

**III. Criterii de excludere:**
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC – criteriu de excludere doar pentru pacienții diagnosticați histologic, care nu se încadrează în criteriile AASLD de diagnostic non-invaziv.
- Tromboză de ram major de venă portă.
- Metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă.
- Ascita moderată sau severă.
- Istoric de encefalopatie hepatică.
- Coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfectați cu VHC şi sunt eligibili pentru tratament.
- Coinfecția cu VHB și VHD.

*Nota: Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: scor Child-Pugh B sau C, tromboză în trunchiul principal al venei porte, transplant hepatic, hipertensiune arterială necontrolată, metastaze cerebrale prezente sau în istoric, compresie medulară, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și C sau B și D, hemoragie gastrointestinală (GI) activă sau documentată anterior în interval de 12 luni, ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni, encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de începerea tratamentului, tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior. În absența datelor, Tremelimumabum trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului potențial beneficiu/risc la nivel individual.*

**IV. Doze si mod de administrare:**
Doza recomandată de Tremelimumabum este de 300 mg ca doză unică administrată în asociere cu Durvalumabum 1500 mg în Ciclul 1/Ziua 1, urmată de Durvalumabum 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.
Tremelimumabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.
Când Tremelimumabum este administrat în asociere cu Durvalumabum, se administrează ca perfuzie intravenoasă separată înainte de Durvalumabum, în aceeași zi. A se vedea RCP pentru informații despre administrarea Durvalumabum.

**V. Modificările dozei:**
Pacienților cu CHC și greutate corporală de 40 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Tremelimumabum 4 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 40 kg.
Pentru Durvalumabum, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 30 kg.
Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei în timpul tratamentului cu Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.
Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

***Reacții asociate administrării perfuziei***
Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor asociate administrării perfuziei.
Au fost raportate reacții severe asociate perfuziei la pacienții cărora li s-a administrat Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.
***Atenționări și precauții speciale***
Siguranța administrării Tremelimumabum 300 mg ca doză unică în asociere cu Durvalumabum se bazează pe datele cumulate de la 462 de pacienți cu CHC (grup CHC) din studiul HIMALAYA și un alt studiu la pacienți cu CHC, studiul 22.
Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost erupții cutanate tranzitorii (32,5%), prurit (25,5%), diaree (25,3%), dureri abdominale (19,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (18,0%), pirexie (13,9%), hipotiroidism (13,0%), tuse/tuse productivă (10,8%) și edem periferic (10,4%).

Cele mai frecvente (> 3%) reacții adverse (NCI CTCAE de Grad ≥ 3) au fost valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (8,9%), lipazemie crescută (7,1%), amilazemie crescută (4,3%), și diaree (3,9%).

Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse grave au fost colită (2,6%), diaree (2,4%) și pneumonie (2,2%). Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 6,5% dintre pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost hepatita (1,5%) și valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (1,3%).

***Grupe speciale de pacienți:***
***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

***Insuficienţă renală***
Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.
Datele de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la acest grup de pacienți.

***Insuficiență hepatică***
Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.
Tremelimumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală.”

**49. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 422 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 423, cod (L01XK52): DCI COMBINAŢII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM) cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 423, cod (L01XK52): DCI COMBINAŢII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM)**

**I. Indicații: Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Combinaţia Niraparibum + Abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon este indicată în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie.**

**II. Criterii de includere:**
- Pacienţi adulți diagnosticaţi cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC), care nu au indicație clinică de chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abirateronum) în setting de mHSPC
- Pacienți adulți diagnosticaţi cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) si tratament de scurtă durată (până la 4 luni) cu ADT şi abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon, la care au fost identificate mutatii la nivelul genei BRCA ½ (germinale si/sau somatice)
- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Orhiectomie anterioară sau terapie continuă de deprivare androgenică şi nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau <1,7 nmol/l)
- Progresie mCRPC, definită astfel:
  - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
  - boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice) utilizând o metodă de testare validată
- ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaţiilor germinale și/sau somatice BRCA ½
- Insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- Combinaţia Niraparibum + Abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicată pentru administrare concomitentă cu Ra-223
- Antecedente personale sau diagnostic actual de sindrom mielodisplazic (MDS)/leucemie mieloidă acută (LAM)
- Pacienți cu boală cardiacă semnificativă clinic, evidențiată prin infarct miocardic, evenimente trombotice arteriale și venoase în ultimele șase luni, angină pectorală severă sau instabilă sau insuficiență cardiacă de clasa NYHA II până la IV sau valori ale fracției de ejecție cardiacă < 50%.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Doze si mod de administrare:**

Doza recomandată de inițiere a terapiei cu Niraparibum + Abirateronum este 200 mg/1000 mg (două comprimate de niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg), administrată ca doză unică zilnică, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie administrate ca doză unică, o dată pe zi.

Niraparibum + Abirateronum trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, cu cel puțin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masă. Pentru absorbția optimă, comprimatele de Niraparibum + Abirateronum trebuie înghițite întregi, cu apă, nu trebuie sparte, sfărâmate sau mestecate.

În caz de reducere a dozei este disponibil comprimatul de 50 mg/500 mg.

Niraparibum + Abirateronum se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon.

Dacă este omisă o doză, fie de Niraparibum + Abirateronum, fie de prednison sau prednisolon, aceasta trebuie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, cu revenire la schema normală de administrare în ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

**V. Modificările dozei:**

***Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse***

*Reacții adverse non-hematologice*
Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse non-hematologice de grad ≥ 3, trebuie întrerupt tratamentul și instituită o abordare medicală corespunzătoare.
Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum nu trebuie reinițiat până când simptomele de toxicitate nu sunt rezolvate până la gradul 1 sau până la nivelul de la momentul inițial.

*Reacții adverse hematologice*
Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse de grad ≥ 3 sau toxicitate hematologică intolerabilă, tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie mai degrabă oprit decât întrerupt și trebuie luată în considerare o abordare de susținere.
Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă toxicitatea hematologică nu a revenit la niveluri acceptabile în primele 28 de zile de la întreruperea administrării dozei.
Tratamentul ulterior cu Niraparibum + Abirateronum se poate relua numai atunci când toxicitatea cauzată de trombocitopenie și neutropenie este ameliorată până la gradul 1 sau rezolvată până la nivelul de la momentul inițial.
Tratamentul poate fi reluat cu Niraparibum + Abirateronum într-o concentrație mai mică 50mg/500mg (2comprimate).
În cazul anemiei de grad≥3, trebuie întrerupt tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum și adoptată o abordare de susținere până la recuperarea până la grad≤2. Dacă anemia persistă, pe baza raționamentului clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (două comprimate de 50mg/500mg).

*Hepatotoxicitate*
Pentru pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate de grad ≥ 3 [creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) de peste cinci ori limita superioară a valorilor normale (LSN)], tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie întrerupt și funcția hepatică atent monitorizată.
Tratamentul poate fi reinițiat numai după revenirea valorilor funcției hepatice la valorile inițiale ale pacientului și cu o valoare redusă a dozei, un comprimat de Niraparibum + Abirateronum în concentrație standard (echivalent cu niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg).
La pacienții la care tratamentul a fost reinițiat, valorile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate la interval de cel puțin două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit dacă apare hepatotoxicitate la doza redusă de 100 mg/500 mg zilnic (1 comprimat).
Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă pacientul dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) în timpul tratamentului.
Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum se oprește definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de peste 3 ori LSN și a bilirubinemiei de peste 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.

*Monitorizare recomandată*
Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, săptămânal în prima lună, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizare lunară în primul an și apoi la interval de două luni pentru restul tratamentului, pentru a monitoriza modificările semnificative clinic oricărui parametru hematologic.
Valorile serice ale aminotransferazei și bilirubinemiei totale trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și ulterior lunar în primul an, iar ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.
După întreruperea dozei, când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate), funcția hepatică trebuie monitorizată la interval de două săptămâni, timp de șase săptămâni, din cauza riscului de expunere crescută la abirateronă, înainte de a reveni la monitorizarea regulată.
Potasemia trebuie monitorizată lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.
Tensiunea arterială trebuie monitorizată săptămânal în primele două luni, lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.
La pacienții cu hipopotasemie preexistentă sau care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum, se ia în considerare menținerea potasemiei la valori ≥ 4,0 mM.

***Atenționări și precauții speciale***

*Reacții adverse hematologice*
La pacienții cărora li s-a administrat Niraparibum + Abirateronum au fost raportate reacții adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie).
Se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizarea lunară în primul an și ulterior lunar pentru perioada de tratament rămasă, pentru monitorizarea modificărilor clinice semnificative ale oricărui parametru hematologic pe parcursul tratamentului. Pe baza valorilor de laborator individuale, poate fi necesară monitorizarea săptămânală în timpul celei de-a doua luni.
Dacă pacientul dezvoltă toxicitate hematologică persistentă severă, inclusiv pancitopenie, care nu dispare în interval de 28 de zile de la întreruperea tratamentului, administrarea Niraparibum + Abirateronum trebuie oprită.
Din cauza riscului de trombocitopenie, alte medicamentele despre care este cunoscut faptul că scad numărul de trombocite trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează Niraparibum + Abirateronum.

*Hipertensiune arterială*
Niraparibum + Abirateronum poate provoca hipertensiune arterială, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie menținută sub control în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.
Tensiunea arterială trebuie monitorizată cel puțin săptămânal în primele două luni, ulterior lunar în primul an și apoi la interval de două luni pe parcursul tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

*Hipopotasemie, retenție de lichide și reacții cardiovasculare cauzate de excesul de mineralocorticoizi*

Niraparibum + Abirateronum poate cauza hipopotasemie și retenție de lichide, ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17. Administrarea concomitentă de corticosteroizi inhibă secreția hormonului adrenocorticotropic (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse.
Este necesară prudență în tratamentul pacienților ale căror afecțiuni medicale preexistente pot fi compromise de hipopotasemie (de exemplu, pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă).
La pacienții care prezintă hipopotasemie asociată cu tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum s-a observat prelungirea intervalului QT. Hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și ținute sub control.
Înainte de a trata pacienții care au risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu, antecedente de insuficiență cardiacă sau evenimente cardiace, cum sunt afecţiunile cardiace ischemice), insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Retenția de lichide (creșterea greutăţii corporale, edeme periferice) dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate la interval de două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar, iar eventualele anomalii trebuie corectate.
Niraparibum + Abirateronum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară.
Gestionarea factorilor de risc cardiac (inclusiv hipertensiune arterială, dislipidemie și diabet zaharat) trebuie optimizată la pacienții cărora li se administrează Niraparibum + Abirateronum și acești pacienți trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă. Abiraterona acetat, o componentă a Niraparibum + Abirateronum, determină creșterea concentrațiilor plasmatice de mineralocorticoizi și induce un risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Excesul de mineralocorticoizi poate cauza hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide.
Expunerea anterioară la terapia de deprivare androgenică (ADT), precum și vârsta înaintată sunt riscuri suplimentare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Dacă apare o scădere semnificativă clinic a funcției cardiace, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

*Embolie pulmonară (EP)*
În studiul MAGNITUDE, cazuri de EP au fost raportate cu o frecvență mai mare la pacienții tratați cu Niraparibum + Abirateronum, comparativ cu grupul control.
Pacienții cu antecedente de EP sau tromboză venoasă pot prezenta un risc mai mare de recurență a EP.
Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de EP.
În cazul în care apar caracteristici clinice de EP, pacienții trebuie evaluați prompt, după care trebuie instituit tratamentul adecvat.

*Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică*
Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții cu valori serice ale ALT sau AST crescute > 20 X LSN.
Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de > 3 ori LSN și bilirubinemie totală de > 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.
Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale de ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) oricând pe durata tratamentului.

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

*Femei gravide sau care pot rămâne gravide*
*Femeile gravide sau care pot rămâne gravide trebuie să poarte mănuși atunci când manipulează comprimatele. Medicatia nu este destinata ulilizarii la femei.*

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
***Insuficienţă renală***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, deși trebuie efectuată o monitorizare atentă a evenimentelor legate de siguranță în cazurile de insuficiență renală moderată, din cauza potențialului de expunere crescută la niraparib.
Nu există date referitoare la utilizarea Niraparibum + Abirateronum la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care fac hemodializă, Niraparibum + Abirateronum poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție din punct de vedere al funcției renale și evenimentelor adverse.

***Insuficiență hepatică***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă (clasa ChildPugh A).
Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea dozelor repetate de Niraparibum + Abirateronum, atunci când sunt administrate la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). Nu se pot da informații cu privire la ajustarea dozei.
Utilizarea Niraparibum + Abirateronum trebuie evaluată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, la care beneficiile trebuie să depășească în mod clar riscurile posibile.
Niraparibum + Abirateronum este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.”

**50. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 423 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 424, cod (L01XM02): DCI IVOSIDENIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 424, cod (L01XM02): DCI IVOSIDENIBUM**

**A. COLANGIOCARCINOM**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Ivosidenibum administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.**

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere:**
- Pacienţi diagnosticaţi histopatologic cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastatic.
- Mutație IDH1 R132 folosind un test de diagnostic adecvat.
- Progresie după cel puțin 1 linie de terapie sistemică pentru boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).
- Sunt eligibili și pacienţii care au primit chimioterapie sistemică adjuvantă și care au progresat în timpul terapiei sau în termen de 6 luni de la finalizarea acesteia.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaţiei mutației IDH1 R132.
- Administrare concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 sau dabigatran.
- Sindrom QT lung congenital.
- Istoric familial de moarte subită sau aritmie ventriculară polimorfă.
- Interval QT/QTc > 500 ms, indiferent de metoda de corecție.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**

Doza recomandată este de 500 mg Ivosidenibum (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi. Comprimatele se iau o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să mănânce nimic timp de 2 ore înainte și până la 1 oră după administrarea comprimatelor. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă.

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, comprimatele trebuie luate cât mai curând posibil în decurs de 12 ore după doza omisă.

Nu trebuie administrate două doze în decurs de 12 ore. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Pacienții trebuie sfătuiți să evite grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului.

**V. Modificările dozei:**

***Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare***
Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG). QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc) trebuie să fie mai mic de 450 ms înainte de inițierea tratamentului și, în prezența unui interval QT anormal, medicii trebuie să reevalueze cu atenție raportul beneficiu/risc al inițierii tratamentului cu Ivosidenibum.
În cazul în care prelungirea intervalului QTc este între 480 ms și 500 ms, inițierea tratamentului cu Ivosidenibum trebuie să rămână excepțională și să fie însoțită de o monitorizare atentă.
O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms.
Modificările intervalului QTc trebuie gestionate prompt conform RCP.
În caz de simptomatologie sugestivă, trebuie efectuată o ECG după cum este indicat clinic.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Ivosidenibum. Dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă, pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc. Trebuie efectuată o ECG înainte de administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice (vezi RCP).

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Ivosidenibum, cel puțin o dată pe săptămână în prima lună de tratament, o dată la două săptămâni în a doua lună și la fiecare vizită medicală pe durata terapiei, conform indicațiilor clinice.

***Modificarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4***
Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de Ivosidenibum trebuie redusă la 250 mg (1 comprimat x 250 mg) o dată pe zi.
Dacă inhibitorul moderat sau puternic CYP3A4 este întrerupt, trebuie crescută doza de Ivosidenibum la 500 mg după cel puțin 5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4.

***Intoleranța la lactoză***
Ivosidenibum conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare.

***Insuficiență renală***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR ≥ 60 până la < 90 ml/minut/1,73 m2) sau moderată (eGFR ≥ 30 până la < 60 ml/minut/1,73 m2).
Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m2).

Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

***Insuficiență hepatică***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C).
Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.

## B. LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDĂ (LAM)

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Ivosidenibum administrat în asociere cu azacitidină este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie acută mieloidă (LAM) nou diagnosticată, cu o mutaţie izocitrat dehidrogenază-1 IDH1 R132, care nu sunt eligibili pentru a primi chimioterapie de inducţie standard.**

*Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere:**
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută mieloidă (LAM) nou diagnosticată.
- Mutaţie IDH1 R132 confirmată printr-un test de diagnostic adecvat.
- Pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie de inducţie standard.
- Administrare în asociere cu azacitidină.

**III. Criterii de excludere:**
- Absenţa mutaţiei IDH1 R132.
- Administrare concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 sau dabigatran.
- Sindrom QT lung congenital.
- Istoric familial de moarte subită sau aritmie ventriculară polimorfă.
- Interval QT/QTc > 500 ms, indiferent de metoda de corecţie.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Doze si mod de administrare:**

Doza recomandată este de 500 mg Ivosidenibum (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi.

Tratamentul cu Ivosidenibum trebuie început în Ciclul 1 Ziua 1 în asociere cu azacitidină în doza de 75 mg/m2 suprafață corporală (SC), administrată intravenos sau subcutanat, o dată pe zi, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Primul ciclu de tratament cu azacitidină trebuie administrat la 100% din doză. Se recomandă ca pacienții să fie tratați pentru minimum 6 cicluri.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

Comprimatele se iau o dată pe zi, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Pacienţii nu trebuie să mănânce nimic timp de 2 ore înainte şi până la 1 oră după administrarea comprimatelor. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă.

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, comprimatele trebuie luate cât mai curând posibil în decurs de 12 ore după doza omisă.

Nu trebuie administrate două doze în decurs de 12 ore. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare

Pacienţii trebuie sfătuiţi să evite grepfrutul şi sucul de grepfrut în timpul tratamentului.

**V. Modificările dozei:**

***Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare***
Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG). QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc) trebuie să fie mai mic de 450 ms înainte de inițierea tratamentului și, în prezența unui interval QT anormal, medicii trebuie să reevalueze cu atenție raportul beneficiu/risc al inițierii tratamentului cu Ivosidenibum.
În cazul în care prelungirea intervalului QTc este între 480 ms și 500 ms, inițierea tratamentului cu Ivosidenibum trebuie să rămână excepțională și să fie însoțită de o monitorizare atentă.
O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms.
Modificările intervalului QTc trebuie gestionate prompt conform RCP.
În caz de simptomatologie sugestivă, trebuie efectuată o ECG după cum este indicat clinic.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Ivosidenibum. Dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă, pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc. Trebuie efectuată o ECG înainte de administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice (vezi RCP).

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Ivosidenibum, cel puțin o dată pe săptămână în prima lună de tratament, o dată la două săptămâni în a doua lună și la fiecare vizită medicală pe durata terapiei, conform indicațiilor clinice.

***Modificarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4***
Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de Ivosidenibum trebuie redusă la 250 mg (1 comprimat x 250 mg) o dată pe zi.
Dacă inhibitorul moderat sau puternic CYP3A4 este întrerupt, trebuie crescută doza de Ivosidenibum la 500 mg după cel puțin 5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4.

***Recomandări privind modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse***

| **Reacție adversă** | **Recomandări privind ajustarea dozei** |
|---|---|
| Sindrom de diferențiere | • Dacă se suspectează sindromul de diferențiere, se administrează corticosteroizi sistemici timp de minimum 3 zile și se reduce doza numai după dispariția simptomelor. Întreruperea prematură poate duce la reapariția simptomelor.<br>• Se inițiază monitorizarea hemodinamică până la dispariția simptomelor și timp de minimum 3 zile.<br>• Se întrerupe administrarea Ivosidenibum dacă semnele/simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore după inițierea corticosteroizilor sistemici.<br>• Se reia tratamentul cu 500 mg Ivosidenibum o dată pe zi când semnele/simptomele sunt moderate sau mai scăzute și în caz de ameliorare a stării clinice. |
| Leucocitoză (număr de leucocite > 25 x $10^9$/l sau o creștere absolută a numărului total de leucocite > 15 x $10^9$/l față de valoarea inițială. | • Se inițiază tratamentul cu hidroxicarbamidă conform standardelor instituționale de îngrijire și leucofereză, după cum este indicat clinic.<br>• Dozele de hidroxicarbamidă se reduc numai după ce leucocitoza se ameliorează sau se remite. Întreruperea prematură poate duce la recidivă.<br>• Se întrerupe Ivosidenibum dacă leucocitoza nu s-a ameliorat după inițierea hidroxicarbamidei. Se reia tratamentul cu 500 mg Ivosidenibum o dată pe zi când leucocitoza s-a remis. |
| Prelungirea intervalului QTc > 480 ms până la 500 ms (gradul 2) | • Se monitorizează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic.<br>• Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QTc<br>• Se întrerupe Ivosidenibum până când intervalul QTc revine la ≤ 480 ms.<br>• Se reia tratamentul cu 500 mg Ivosidenibum o dată pe zi după ce intervalul QTc revine la ≤ 480 ms.<br>• Se monitorizează ECG cel puțin săptămânal timp de 3 săptămâni și după cum este indicat clinic, după revenirea intervalului QTc la ≤ 480 ms. |
| Prelungirea intervalului QTc > 500 ms (gradul 3) | • Se monitorizează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic.<br>• Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QTc.<br>• Se întrerupe Ivosidenibum și se monitorizează ECG la fiecare 24 de ore până când intervalul QTc revine în interval de 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms.<br>• În cazul prelungirii intervalului QTc > 550 ms, pe lângă întreruperea administrării de Ivosidenibum deja programată, se ia în considerare plasarea pacientului sub monitorizare electrocardiografică continuă până când intervalul QTc revine la valori < 500 ms.<br>• Se reia tratamentul cu 250 mg Ivosidenibum o dată pe zi după ce intervalul QTc revine la 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms.<br>• Se monitorizează ECG cel puțin săptămânal timp de 3 săptămâni și după cum este indicat clinic, după revenirea intervalului QTc la 30ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480ms.<br>• Doza de Ivosidenibum poate fi crescută până la 500 mg pe zi dacă este identificată o etiologie alternativă pentru prelungirea intervalului QTc. |
| Prelungirea intervalului QTc și semne / simptome de aritmie ventriculară care pun în pericol viața (gradul 4) | • Se oprește permanent tratamentul. |
| Alte reacții adverse de Gradul 3 sau mai mare | • Se întrerupe Ivosidenibum până când toxicitatea se reduce la Gradul ≤ 1, sau revine la starea de la momentul inițial, apoi se reia administrarea cu 500 mg pe zi (toxicitate de Gradul 3) sau 250 mg pe zi (toxicitate de Gradul 4).<br>• Dacă toxicitatea de Gradul 3 reapare (pentru a doua oară), se reduce doza de Ivosidenibum la 250 mg pe zi până când toxicitatea se remite, apoi se reia doza de 500 mg pe zi.<br>• Dacă toxicitatea de Gradul 3 reapare (pentru a treia oară) sau toxicitatea de Gradul 4 reapare, se întrerupe tratamentul cu Ivosidenibum. |

*Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol.*

***Intoleranța la lactoză***
Ivosidenibum conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

***Grupe speciale de pacienți:***
***Vârstnici***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare.

***Insuficienţă renală***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR ≥ 60 până la < 90 ml/minut/1,73 m2) sau moderată (eGFR ≥ 30 până la < 60 ml/minut/1,73 m2).
Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m2).
Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

***Insuficiență hepatică***
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C).
Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

***Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei***
Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Ivosidenibum și timp de cel puțin 1 lună
după ultima doză.

***Sarcina si alăptarea***
Ivosidenibum nu este recomandat in timpul sarcinii
Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ivosidenibum și timp de cel puțin 1 lună după ultima
doză.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Progresia bolii.
- Toxicitate inacceptabilă sau intoleranță la tratament.
- Apariția unei reacții adverse care impune întreruperea permanentă conform recomandărilor de ajustare a dozei.
- Prelungirea intervalului QTc asociată cu semne sau simptome de aritmie ventriculară care pune viața în pericol.
- Sarcină.

**VII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea hematologie sau oncologie medicală, după caz.”

**51. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 424 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 425, cod (N07XX15): DCI INOTERSENUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 425, cod (N07XX15): DCI INOTERSENUM**

**I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

**Inotersenum este indicat pentru tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR).**

**II. Criterii de includere în tratament**

Inițierea tratamentului cu Inotersenum se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/și hematologie), prin examen clinic și de laborator.

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanța activă.
Număr de trombocite < 100 x $10^9$/l înainte de tratament.
Raport proteine-creatinină în urină (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) înainte de tratament.
Rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².
Insuficiență hepatică severă.
Siguranța și eficacitatea Inotersenum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**IV. Tratament**

**Doze:**
Doza recomandată este de 284 mg de Inotersenum (1 seringă), administrată prin injecție subcutanată. Dozele trebuie să fie administrate o dată pe săptămână. Pentru a asigura uniformitatea schemei terapeutice, pacienților trebuie să li se spună că injecția trebuie să le fie administrată în aceeași zi, la interval de o săptămână.

**Mod de administrare:**
Numai pentru administrare subcutanată. Fiecare seringă preumplută este prevăzută pentru o singură utilizare.
Prima injecție administrată de pacient sau de persoana care are grijă de pacient trebuie să fie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu calificare adecvată. Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți pentru administrarea subcutanată a Inotersenum.
Locurile de injectare includ abdomenul, partea superioară a coapsei sau exteriorul părții superioare a brațului. Este important ca locurile de injectare să fie utilizate prin rotație. Dacă medicamentul este injectat în partea superioară a brațului, injecția trebuie să fie administrată de altă persoană. Trebuie să fie evitată injectarea în zona taliei și în alte locuri în care poate exista presiune sau frecare din cauza hainelor.

Inotersenum nu trebuie să fie injectat în regiuni cu piele afectată de boli sau leziuni. Trebuie să fie evitate zonele cu tatuaje și cicatrici.
Seringa preumplută trebuie să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare. Seringa preumplută trebuie să fie scoasă din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare. Sunt interzise alte metode de încălzire.

**Ajustarea dozei în cazul scăderii numărului de trombocite**

Inotersenum este asociat cu scăderea numărului de trombocite, care poate determina trombocitopenie. Pentru monitorizarea si ajustarea dozelor în funcție de valorile de laborator, a se vedea tabelul 1

**Tabelul 1**

| **Numărul de trombocite (x $10^9$/l)** | **Frecvența monitorizării** | **Doza** |
|---|---|---|
| > 100 | O dată la 2 săptămâni | Trebuie să continue schema de administrare săptămânală a dozei. |
| între ≥ 75 și < 100* | O dată pe săptămână | Frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni |
| < 75* | De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală. | Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițierea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni. |
| < 50#^ | De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală. Trebuie luate în considerare monitorizări mai frecvente dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie. | Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițierea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni. Trebuie luată în considerare administrarea de corticosteroizi dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie. |
| < 25^ | Zilnic, până când se constată valori de peste 25 la 2 determinări consecutive. Apoi monitorizare de două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive.<br>Ulterior monitorizare o dată pe săptămână, până la stabilizare. | Tratamentul trebuie să fie întrerupt.<br>Se recomandă administrarea de corticosteroizi. |

** Dacă testul ulterior confirmă rezultatul testului inițial, frecvența monitorizării și doza trebuie să fie ajustate conform recomandărilor din tabel.*

*# Factorii de risc suplimentari pentru hemoragie includ vârsta > 60 de ani, administrarea de medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare, și/sau episoade hemoragice majore în antecedente.*

*^ Se recomandă ferm ca, în afară de cazul în care corticosteroizii sunt contraindicați, pacientului să i se administreze terapie cu glucocorticoizi pentru a contracara scăderea numărului de trombocite. În cazul pacienților care întrerup terapia cu Inotersenum din cauza unui număr de trombocite mai mic de 25 x $10^9$/l, terapia nu trebuie să fie reluată.*

**Doze omise**
Dacă o doză de Inotersenum este omisă, doza următoare trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care următoarea doză programată ar trebui să fie administrată în următoarele două zile, caz în care doza ratată trebuie omisă cu totul, iar doza următoare să fie administrată conform planificării.

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

Este necesară precauție în cazul pacienților care iau antitrombotice, antiagregante plachetare și medicamente care pot scădea numărul de trombocite, de exemplu acid acetilsalicilic, clopidogrel, warfarină, heparină, heparine cu greutate moleculară mică, inhibitori ai factorului Xa cum sunt rivaroxabanul și apixabanul și inhibitori ai trombinei, cum este dabigatran.
Este necesară precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente nefrotoxice și cu alte medicamente care pot afecta funcția renală, de exemplu sulfonamide, antagoniști ai aldosteronului, anilide, alcaloizi naturali din opiu și alte opiacee. Nu a fost efectuată o evaluare sistematică a administrării concomitente de Inotersenum cu medicamente cu potențial nefrotoxic.

**Criterii de întrerupere temporare/definitive ale tratamentului**

Daca se constată valori ale numărului de trombocite < 25 x $10^9$/l tratamentul cu Inotersenum trebuie întrerupt.

Dacă valoarea eGFR scade până la > 30 %, în absența unei explicații alternative, trebuie să fie luată în considerare întreruperea temporară tratamentului cu Inotersenum pe perioada în care este investigată cauza.

Dacă UPCR este ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), iar valoarea este confirmată la determinări repetate, administrarea Inotersenum trebuie să fie întreruptă temporar pe perioada în care se efectuează alte evaluări pentru glomerulonefrita acută.

Administrarea Inotersenum trebuie să fie oprită definitiv dacă se confirmă glomerulonefrita acută. Dacă glomerulonefrita este exclusă, administrarea poate fi reluată, dacă este indicată clinic și după ce se constată ameliorarea funcției renale**.**

Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat leziuni hepatice induse de Inotersenum, tratamentul cu Inotersenum trebuie oprit definitiv.

Trebuie să fie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Inotersenum la pacienții care dezvoltă rejet de transplant hepatic în timpul tratamentului

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

Numărul de trombocite, rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR), raportul proteine-creatinină în urină (UPCR) și valorile enzimelor hepatice și ale vitaminei A trebuie să fie măsurate și o eventuală sarcină trebuie exclusă înainte de instituirea tratamentului cu Inotersenum.
– Numărul de trombocite trebuie să fie monitorizat o dată la 2 săptămâni pe toată durata ciclului de tratament cu Inotersenum și timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Recomandările privind ajustarea frecvenței monitorizării și a dozei de Inotersenum sunt prezentate în **tabelul 1**

– UPCR şi eGFR trebuie să fie monitorizate o dată la 3 luni sau mai frecvent, conform indicației clinice, în funcție de antecedentele de boală renală cronică și/sau amiloidoză renală. UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Pacienții cu un raport UPCR mai mare sau egal cu dublul limitei superioare a valorilor normale sau eGFR < 60 ml/min, confirmate la determinări repetate și în absența unei explicații alternative, trebuie să fie monitorizați o dată la 4 săptămâni.
– Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Inotersenum. Valorile enzimelor hepatice trebuie să fie măsurate o dată la 4 săptămâni după instituirea tratamentului cu Inotersenum, și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, conform indicației clinice.
– La pacienții tratați cu Inotersenum au fost raportate cazuri de rejet al transplantului hepatic. Pacienții cu transplant hepatic anterior trebuie să fie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de rejet de transplant în timpul tratamentului cu Inotersenum. La acești pacienți, testele funcției hepatice trebuie să fie efectuate lunar.
– Pe baza mecanismului de acțiune, se anticipează că Inotersenum va reduce valorile plasmatice ale vitaminei A (retinol) până sub limita valorilor normale.
  Valorile plasmatice ale vitaminei A (retinol) mai mici decât limita inferioară a valorilor normale trebuie să fie corectate, iar orice simptom sau semn ocular de carență de vitamina A trebuie să fie rezolvat înainte de instituirea tratamentului cu Inotersenum.
  Pacienții cărora li se administrează Inotersenum trebuie să ia suplimente orale cu o doză de vitamină A de aproximativ 3 000 UI pe zi, pentru a reduce riscul potențial de toxicitate oculară cauzată de carența de vitamina A.
– În primele 60 de zile de sarcină, atât valorile prea crescute, cât și valorile prea scăzute ale vitaminei A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie să fie exclusă înainte de inițierea tratamentului, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace. Dacă femeia intenționează să rămână gravidă, administrarea de Inotersenum și suplimente de vitamina A trebuie să fie întreruptă, iar valorile vitaminei A trebuie să fie monitorizate și să fi revenit la valorile normale înainte de tentativa de concepție.
  În cazul unei sarcini neplanificate, tratamentul cu Inotersenum trebuie să fie întrerupt.

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

Cel putin la 6 luni, pacientul se va prezenta la controlul periodic pentru monitorizare clinica (si, dupa caz si de laborator).

**VII. Prescriptori**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog, nefrolog sau hematolog, cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, in Centrul de expertiza in Bolile rare.
Tratamentul poate fi continuat si de către un medic primar/specialist neurolog, nefrolog, genetica medicala, interne sau hematolog dintr-o unitate sanitară aflată în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, de preferat din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.”

**52. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 425 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 426, cod (L04AL02): DCI ROZANOLIXIZUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 426, cod (L04AL02): DCI ROZANOLIXIZUMABUM**

Miastenia gravis generalizată este o boală autoimună neuromusculară caracterizată prin slăbiciune musculară fluctuantă, determinată de anticorpi patogeni anti-receptor de acetilcolină (AChR) sau anti-MuSK.

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

**Rozanolixizumabum este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK).**

**II. Criterii de includere:**
- vârsta >18 ani
- diagnostic de miastenia gravis forma generalizată (gMG),clasificare MGFA II-IV
- prezenta anticorpilor anti-receptor acetilcolină (AChR) sau anticorpi antitirozin-kinaza musculara specifica(MuSK)
- un scor MG-ADL de cel puțin 3 (cu ≥ 3 puncte din simptomele non-oculare) sau QMG ≥11;
- simptome persistente in ciuda unei doze stabile de terapie conventionala cu inhibitori ai acetilcolinesterazei (AChEIs), corticosteroizi și/sau terapii imunosupresoare nesteroidiene (NSISTs)

**III. Criterii de excludere:**
- miastenia gravis forma oculara clasificare MGFA I
- pacienți care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător
- pacienti imunizati cu vaccinuri in ultima luna
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmafereză în ultimele doua saptamani
- un nivel seric total al IgG ≤ 5,5 g/l sau un număr absolut de neutrofile < 1 500 celule/$mm^3$

**IV. Evaluare pre-terapeutica**
a. Examen clinic neurologic complet
b. Examen clinic (și paraclinic unde este necesar) prin scalele MG-ADL sau QMG sau MG-QoL15r
c. Analize serologice: hemoleucogramă completă, uree, creatinină, AST, ALT, CRP, IgG înainte de infuzia 1 din fiecare ciclu de tratament

**Doze și mod de administrare**
Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare sau neuroinflamatorii.

Un ciclu de tratament constă dintr-o doză pe săptămână timp de 6 săptămâni.

Doza săptămânală totală recomandată de Rozanolixizumabum se stabileste în funcție de greutatea corporală a pacientului. Este posibil să fie necesare unul sau mai multe flacoane pentru a atinge volumul adecvat pentru administrare, în funcție de dimensiunea flaconului disponibil.

| **Greutate corporală** | **≥ 35 până la < 50 kg** | **≥ 50 până la < 70 kg** | **≥ 70 până la < 100 kg** | **≥ 100 kg** |
|---|---|---|---|---|
| **Doza săptămânală (mg)** | 280 mg | 420 mg | 560 mg | 840 mg |
| **Doza săptămânală (ml)** | 2 ml* | 3 ml* | 4 ml* | 6 ml* |

* Un ml de soluție injectabilă conține 140 mg de rozanolixizumab. Fiecare flacon conține volum în exces pentru amorsarea liniei de perfuzie, vezi „Instrucțiunile de utilizare” din Prospect.

Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient, conform evaluarii clinice. În programul de dezvoltare clinică, majoritatea pacienților au avut intervale fără tratament de 4-13 săptămâni între cicluri.

**Doza omisa**
Dacă se omite o perfuzie programată, Rozanolixizumabum poate fi administrat până la 4 zile după momentul programat. Ulterior, programul de administrare original trebuie reluat până la finalizarea ciclului de tratament.

**Mod de administrare**

***Pentru administrare subcutanată.***

Rozanolixizumabum se administrează s**ubcutanat**, de preferat, în partea din dreapta jos sau partea din stânga jos a abdomenului, sub ombilic.

În timpul administrării primului ciclu de tratament și administrării primei doze din cel de-al doilea ciclu de tratament cu Rozanolixizumabum, trebuie să fie disponibil tratament adecvat pentru reacțiile la locul injecției și reacțiile de hipersensibilitate. Astfel, pentru primele 7 doze (primele 6 din primul ciclu si prima doza din cel de al doilea ciclu) , trebuie sa fie disponibila medicație pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate. Locul administrării in aceasta perioada poate fi cabinetul medical de neurologie,existând truse de urgenta in dotarea acestora, pentru a gestiona o eventuala reacție de hipersensibilitate.

In perioada de inițiere pacientul este instruit adecvat de către profesionistul din domeniul sănătății cu privire la modul de administrare a perfuziilor subcutanate si poate fi făcută tranziția către administrarea la domiciliu.

***Rozanolixizumabum poate fi administrat:***
- utilizând o pompă de perfuzie (cunoscută și sub denumirea de injectomat) sau
- **prin acționarea manuală a unei seringi**

**Rozanolixizumabum poate fi autoadministrat** sau administrat de către persoana care are grijă de pacient, urmând Instrucțiunile de utilizare, **după o instruire adecvată de către un profesionist din domeniul sănătății cu privire la modul de administrare a perfuziilor subcutanate.**

***Perfuzie utilizând o pompă***

Trebuie utilizate pompe de perfuzie, seringi şi seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor .

Dacă nu se utilizează o pompă programabilă, volumul din seringă trebuie ajustat la doza prescrisă înainte de administrare. Administrarea Rozanolixizumabum utilizând o pompă de perfuzie trebuie efectuată la un debit constant de până la 20 ml/oră.

***Perfuzie prin acționarea manuală a unei seringi***

Trebuie utilizate seringi şi seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor. Înainte de administrare, volumul din seringă trebuie ajustat la doza prescrisă. Administrarea Rozanolixizumabum folosind o seringă trebuie efectuată la un debit confortabil pentru pacient. În studiile clinice, timpii de perfuzare prin acționare manuală au variat de la 1 la 30 de minute, cu un timp mediu de perfuzare de 5 minute per pacient. Acest interval de timpi de perfuzie poate servi drept ghid la instruirea pacientului sau a persoanei care are grijă de pacient.

**Grupe speciale de pacienți**

*Vârstnici.* Nu este necesară ajustarea dozei

*Insuficiență renală.* La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea (RFGe > 45 ml/min/1,73 m2). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica Rozanolixizumabum să fie afectată de insuficiența renală.

*Insuficiență hepatică.* Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica Rozanolixizumabum să fie afectată de insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

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

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Trasabilitate.* Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

*Criza miastenica.* Tratamentul cu Rozanolixizumabum la pacienții cu criză miastenică iminentă sau manifestă nu a fost studiat. Trebuie luate în considerare secvența de inițiere a terapiei între terapiile stabilite pentru criza MG și Rozanolixizumabum și potențialele interacțiuni ale acestora .

*Meningită aseptică.* S-au raportat cazuri de meningită aseptică (meningită aseptică indusă de medicament) în urma tratamentului cu Rozanolixizumabum. Dacă apar simptome sugestive pentru meningita aseptică (cefalee, febră, rigiditate a gâtului, greață, vărsături), trebuie efectuat un set de analize de diagnosticare și inițiat tratamentul conform standardului de îngrijire.

*Infecții.*Deoarece Rozanolixizumabum cauzează reducerea tranzitorie a titrurilor IgG, riscul de infecții poate crește . În total, în studiile de fază 3 referitoare la MGg, s-au raportat infecții la 45,2% din toți pacienții tratați cu Rozanolixizumabum. Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor de la ciclu la ciclu. Au fost raportate infecții grave la 4,3% din pacienți. Tratamentul cu Rozanolixizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau

nu este tratată corespunzător. În timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum, trebuie monitorizate semnele clinice și simptomele infecțiilor. Dacă apare o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Rozanolixizumabum până la remiterea infecției.

*Hipersensibilitate.* Pot apărea reacții la perfuzie, cum ar fi o erupție cutanată sau angioedem În studiul clinic, acestea au fost ușoare până la moderate. Pacienții trebuie monitorizați, în timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum și timp de 15 minute după finalizarea administrării, pentru a depista orice semne și simptome clinice de reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării , perfuzia cu Rozanolixizumabum trebuie întreruptă și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare, dacă este necesar. După dispariția acesteia, administrarea poate fi reluată.

*Vaccinări* Imunizarea cu vaccinuri în timpul terapiei cu Rozanolixizumabum nu a fost studiată. Siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu vaccinuri nu sunt cunoscute. Toate vaccinurile trebuie administrate conform ghidurilor de imunizare și cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții aflați în tratament, vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată. Pentru toate celelalte vaccinuri, acestea trebuie să aibă loc la cel puțin 2 săptămâni după ultima perfuzie dintr-un ciclu de tratament și cu 4 săptămâni înainte de începerea următorului ciclu.

*Imunogenitate.* În datele cumulate privind tratamentul ciclic din programul de fază 3, după 1 ciclu de tratament cu 6 doze săptămânale de Rozanolixizumabum, 27,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi antimedicament și 10,3%) au avut anticorpi care au fost clasificați ca neutralizanți. La reluarea tratamentului, proporția de pacienți la care au apărut anticorpi antimedicament și anticorpi neutralizanți a crescut la 65% și respectiv 50%, după 5 cicluri de tratament. Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți a fost asociată cu o scădere de 24% a expunerii plasmatice generale la Rozanolixizumabum. Nu a existat un impact evident al imunogenității asupra eficacității și siguranței.

*Excipienți.* Acest medicament conține 29 mg de prolină în fiecare ml. Utilizarea la pacienții care suferă de hiperprolinemie trebuie efectuată doar în cazurile în care nu este disponibil un tratament alternativ. Acest medicament conține 0,3 mg de polisorbat 80 per fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

**V. Monitorizarea tratamentului**

Pot apărea reacții la perfuzie, cum ar fi o erupție cutanată sau angioedem . Pacienții trebuie monitorizați, în timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum și timp de 15 minute după finalizarea administrării, pentru a depista orice semne și simptome clinice de reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării, perfuzia cu Rozanolixizumabum trebuie întreruptă și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare, dacă este necesar. După dispariția acesteia, administrarea poate fi reluată.

Tratamentul cu Rozanolixizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător. În timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum, trebuie monitorizate semnele clinice și simptomele infecțiilor. Dacă apare o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Rozanolixizumabum până la remiterea infecției.

Deoarece Rozanolixizumabum interferează cu mecanismul de reciclare FcRn al imunoglobulinei G (IgG), se preconizează că vor scădea concentrațiile serice ale medicamentelor pe bază de IgG (de ex.,

anticorpi monoclonali și imunoglobulină intravenoasă [Ig i.v.]) și ale proteinelor de fuziune Fcpeptidică, dacă sunt administrate concomitent sau în decurs de 2 săptămâni după administrarea Rozanolixizumabum. Se recomandă inițierea acestor tratamente la 2 săptămâni după administrarea Rozanolixizumabum și monitorizarea scăderii eficacității acestor medicamente atunci când sunt administrate concomitent.

Tratamentul cu imunoglobuline i.v. sau s.c., PLEX/plasmafereza și imunoadsorbția pot reduce concentrațiile de Rozanolixizumabum.

**VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:**

- Infecție activă importantă din punct de vedere clinic, până la remiterea acesteia
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Lipsă de răspuns după cel puțin doua cicluri de tratament consecutive

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

- reducere ≥ 2 puncte in scorul MG-ADL total, in comparație cu valoarea la intrarea in tratament sau
- reducere ≥ 3 puncte in scorul QMG total, in comparație cu valoarea la intrarea in tratament.

Intervalul de administrare a tratamentului după ciclul 1 este flexibil, cuprins intre 4-13 săptămâni între cicluri, adaptat individual în funcție de evaluarea clinică. Frecventa ciclurilor Rozanolixizumabum este ghidata de agravarea sau reapariția simptomelor (creștere MG-ADL ≥2 sau creștere QMG ≥3).

**VII. Prescriptori**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medicii din specialitatea neurologie, cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări neuromusculare.”

**53. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 426 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 427, cod (V03AE10): DCI NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 427, cod (V03AE10): DCI NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS**

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**

**Tratamentul hiperkaliemiei la adulți.**

**II. Criterii de includere:**

Pacienți cu vârsta peste 18 ani, care prezintă una dintre urmatoarele conditii:

- hiperkaliemie acută care pune viața în pericol, **obligatoriu** în asociere cu tratamentul standard pentru îngrijirea de urgență;
- hiperkaliemie persistentă și boală cronică de rinichi, dacă aceștia prezintă un nivel confirmat, repetat de cel putin 2 ori, al potasiului seric ≥ 5,5 mmol/L sau sunt la risc de repetare a episoadelor acute;
- hiperkaliemie persistentă si boală cronica de rinichi stadiul final, în hemodializă cronică de cel puțin 3 luni, care prezintă nivel al $K^+$ seric ≥ 5,5 mmol/L;
- hiperkaliemie persistenta si insuficiență cardiacă (indiferent de fractia de ejectie), dacă aceștia prezintă un nivel confirmat, repetat de cel putin 2 ori, al potasiului seric ≥ 5,5 mmol/L sau sunt la risc de repetare a episoadelor acute, și care, din cauza hiperkaliemiei, nu primesc doza optimă de inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau sacubitril- valsartan (ARNI) sau antagonisti ai receptorilor de mineralocorticoizi.

**III. Contraindicaţii şi precauţii de administrare:**

1. Ciclosilicatul de zirconiu sodic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă și la pacienți cu vârsta sub 18 ani.
2. Precauții de administrare:
   - Pacienți cu tendința la hipokaliemie: titrarea dozei (descrisă la tratament la faza de întreținere), poate fi necesară pentru prevenirea hipokaliemiei moderate sau severe. La pacienții cu hipokaliemie severă, tratamentul cu ciclosilicat de zirconiu sodic trebuie întrerupt și pacientul reevaluat.
   - Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, mai ales în cazul în care un aport crescut de sodiu ar putea cauza retenție hidrică și decompensare, trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor de agravare ale insuficienței cardiace. Acestea pot include dispnee accentuată, edeme, și/sau creștere rapidă în greutate și trebuie tratate conform practicii clinice curente.
   - Acest medicament conține aproximativ 400 mg sodiu într-o doză de 5 g, echivalent cu 20% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat de către OMS, de 2 g sodiu pentru un adult. Se consideră că ciclosilicatul de zirconiu sodic are un conținut crescut de sodiu, de aceea trebuie precauție în special în cazul celor care necesită o dietă hiposodată.
   - Modificări ale ECG: in timpul fazei de corecție a hiperkaliemiei, poate fi observată o prelungire a intervalului QT, ca rezultat fiziologic al reducerii concentrației de potasiu seric, care trebuie monitorizat cu atentie.

- Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi opac la razele X. În cazul în care pacientul face o radiografie abdominală, trebuie avut în vedere acest lucru.
- Riscul de perforație intestinală din cauza utilizării ciclosilicat de zirconiu sodic este necunoscut în prezent. Deoarece a fost raportată perforație intestinală cauzată de liganzii de potasiu din care face parte și ciclosilicatul de zirconiu sodic, trebuie acordată atenție specială semnelor și simptomelor legate de perforația intestinală.

**IV. Durata tratamentului:**

1. Pentru hiperkaliemia acută durata tratamentului este de maxim 72 de ore.
2. Pentru pacienții cu hiperkaliemie cronică, după obținerea normokaliemiei în faza de corecție, utilizarea ciclosilicat de zirconiu sodic poate fi menținută în *faza de întreținere* la doza minimă eficientă pentru a preveni reapariția hiperkaliemiei. Durata tratamentului trebuie să fie individualizată, în functie de nivelului potasiului seric determinat în dinamică și de patologia care determină hiperkaliemie.
3. Intreruperea tratamentului se poate face dacă la trei determinări separate într-un interval de 1 lună se decelează valori normale ale kaliemiei. Terapia se poate relua dacă potasiul seric crește din nou peste limita normală admisă (vezi „Criterii de includere”).

**V. Tratament – doze si mod de administrare:**

*Faza de corecție:*

Doza de ciclosilicat de zirconiu sodic recomandată pentru inițierea tratamentului este 10 g, administrată oral de trei ori pe zi. După normalizarea valorii potasiului seric trebuie urmat un tratament de întreținere.

În general, normalizarea valorii potasiului seric se obține în 24-48 de ore. Dacă pacienții sunt încă hiperkalemici după 48 de ore de tratament, același regim poate fi continuat timp de încă 24 de ore. Dacă nu se obține o valoare normală a potasiului seric după 72 ore de tratament, trebuie luate în considerare alte abordări terapeutice.

*Faza de întreținere:*

Atunci când valoarea normală a potasiului seric a fost obținută, trebuie stabilită doza minimă eficace de ciclosilicat de zirconiu sodic pentru prevenirea recurenței hiperkaliemiei. Este recomandată o doză inițială de 5 g o dată pe zi, cu posibilitatea de titrare până la 10 g o dată pe zi, sau scăderea dozei la 5 g administrată din două în două zile, la nevoie, pentru menținerea valorii normale a potasiului. Pentru terapia de întreținere nu trebuie utilizată o doză mai mare de 10 g o dată pe zi.

*Astfel,*

*Doza zilnică minimă*:

- Faza de corecție – 30 g/zi timp de o zi.
- Faza de intreținere – 5 g din 2 în 2 zile.

*Doza zilnică maximă*:

- Faza de corecție – 30g/zi timp de 3 zile până la normalizarea valorii potasiului.
- Faza de intreținere – 10 g/ zi

*Insuficiență renală*: nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență renală care nu sunt sub hemodializă cronică. Pentru pacienții dializați, ciclosilicat de zirconiu sodic trebuie administrat doar în zilele fără dializă. Doza inițială recomandată este de 5 g o dată pe zi. Pentru a se

obține valoarea normală a kaliemiei (4,0-5,0 mmol/L), doza poate fi ajustată săptămânal prin creșterea sau scăderea ei în funcție de valoarea potasemiei pre-dializă după intervalul interdialitic lung ("long inter-dialytic interval", LIDI). Doza poate fi ajustată la intervale de câte o săptămână prin creșteri cu câte 5 g până la 15 g o dată pe zi, în zilele fără dializă. Se recomandă monitorizarea săptămânală a kaliemiei în timpul ajustării dozei; odată obținută normokaliemia, kaliemia trebuie monitorizată periodic (de exemplu, lunar sau mai frecvent, pe baza evaluării clinice incluzând modificări ale aportului de potasiu alimentar sau ale medicamentelor care afectează valoarea kaliemiei).

*Insuficiență hepatică*: Nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență hepatică.

*Vârstnici*: Nu este necesară o doză diferită și scheme de administrare speciale pentru acest grup de pacienți.

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

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

- Clinic: toleranță individuală, simptome și semne de reacție alergică, simptome și semne de retentie hidrosalina;
- Paraclinic: potasiul seric trebuie monitorizat atunci când este indicat din punct de vedere clinic, inclusiv după ce sunt efectuate modificări ale tratamentului cu medicamente care influențează kaliemia (de exemplu, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau ARNI sau diuretice sau antagonisti ai receptorilor de mineralocorticoizi), precum și după ce doza de ciclosilicat de zirconiu sodic este titrată. Frecvența de monitorizare va depinde de o varietate de factori, inclusiv alte medicamente, progresia bolii renale cronice și aportul dietetic de potasiu.

Profilul de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost hipokaliemia (4,1%), constipația (8,9%) și edemele (5,7%).

În studiile clinice, 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosilicat de zirconiu sodic au dezvoltat hipokaliemie, cu o valoare a potasiului seric mai mică de 3,5 mmol/l, care a fost corectată prin ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu ciclosilicat de zirconiu sodic.

Reacțiile asociate cu edemele, inclusiv retenția de lichide, edemele generalizate, hipervolemia, edemul localizat sau edemul periferic au fost raportate de 5,7% dintre pacienții tratați cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Aceste reacții au fost observate doar în faza de întreținere și au fost mai frecvente la pacienții tratați cu 15 g/zi . Până la 53% dintre acestea au fost gestionate prin inițierea unui diuretic sau ajustarea dozei de diuretic; restul nu au necesitat tratament.

În studiile clinice efectuate în țări cu o populație predominant asiatică, la pacienții fără dializă care au primit ciclosilicat de zirconiu sodic, constipația a apărut cu o frecvență estimată de 8,9% și a fost rezolvată cu ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

*Efectul altor medicamente asupra ciclosilicatului de zirconiu sodic*: deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism, nu există efecte anticipate ale altor medicamente asupra acțiunii farmacologice a ciclosilicatului de zirconiu sodic.

*Efectul ciclosilicatului de zirconiu sodic asupra altor medicamente*: deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism și nu se leagă semnificativ de alte medicamente, efectele asupra altor medicamente sunt limitate. Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate determina creșterea

tranzitorie a pH-ului gastric prin absorbția ionilor de hidrogen și modificarea solubilității și cineticii absorbției medicamentelor administrate concomitent, cu biodisponibilitate dependentă de pH.

La administrarea ciclosilicat de zirconiu sodic concomitent cu amlodipină, clopidogrel, atorvastatină, furosemid, glipizidă, warfarină, losartan sau levotiroxină, nu au rezultat interacțiuni medicamentoase semnificative. În mod similar cu administrarea concomitentă de dabigatran cu alți modificatori ai acidității gastrice, valorile Cmax și ASC pentru dabigatran au fost cu aproximativ 40% mai mici când a fost administrat concomitent cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Pentru niciunul dintre aceste medicamente nu este necesară ajustarea dozei sau separarea momentelor administrării. Totuşi, ciclosilicatul de zirconiu sodic trebuie administrat cu 2 ore înainte de sau după administrarea orală a medicamentelor cu biodisponibilitate dependentă de pH-ul gastric.

Exemple de medicamente care trebuie administrate cu două ore înainte sau după ciclosilicatul de zirconiu sodic, pentru a evita posibilele interacțiuni cauzate de pH-ul gastric crescut sunt: azolii antifungici (ketoconazol, itraconazol şi posaconazol), medicamente antiretrovirale (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir și rilpivirină) şi inhibitori ai tirozin-kinazei (erlotinib, dasatinib şi nilotinib), precum si tacrolimus.

Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi administrat concomitent, fără a separa momentele de administrare, cu medicamentele cu administrare orală care nu au biodisponibilitate dependentă de pH.

**VII. Prescriptori**:
Prescrierea se face de către medicii specialiști de nefrologie, cardiologie și medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, în dozele și pe durata prevazută în scrisoarea medicală, cu excepția bolnavilor cu insuficiență renală cronică incluși în programul național de supleere a funcției renale (hemodializă cronică) pentru care prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă.”

**54. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 427 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 428, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 428, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN**

**I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN (LVT) în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (TPA) cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (RA) este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA), tratați anterior cu inhibarea căii RA și chimioterapie pe bază de taxani.**

**II. Criterii de includere:**
- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG 0-2
- Pacienți cu speranță de viață >6 luni
- Orhiectomie anterioară și/sau terapie continuă de deprivare androgenică și nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau <1,7 nmol/l)
- Status PSMA pozitiv obținut după scanare PSMA PET-CT, definit ca prezența a cel puțin unei leziuni tumorale captante, cu captarea trasorului PSMA mai mare/intensă decât la nivelul unui ficat sănătos
- Pacienții trebuie să fi primit anterior minim o linie de tratament cu ARPI (Androgen Receptor Pathway Inhibitor)
- Pacienții trebuie să fi primit anterior cel putin 1 schema de chimioterapie pe bază de taxani
- Progresie mCRPC, definită astfel:
  - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
  - boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Minimum o (≥1) leziune metastatică la investigațiile de tomografie computerizată (CT), imagistică cu rezonanță magnetică (RMN) sau scintigrafie osoasă
- Funcție adecvată:
  - renală (creatinină serică ≤1.5 x LSN sau Clcr ≥50 ml/min)
  - hematologică (leucocite (WBC) ≥ 2.5 x103/µl, număr absolut de neutrofile (ANC) ≥ 1.5 x103/µL, trombocite ≥100 x103/µL, hemoglobină (Hb) ≥ 9 g/dl)
  - hepatică (bilirubina totală ≤ 1.5 x LSN, ALT sau AST ≤ 3.0 x LSN sau ≤ 5.0 x LSN la pacienții cu metastaze hepatice)

**III. Criterii de excludere:**
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Metastaze simptomatice instabile la nivelul sistemului nervos central
- Compresie simptomatică sau iminentă clinic/radiologic a măduvei spinării

- Afecțiuni medicale grave concomitente cum ar fi, dar fără a se limita la ICC cls. NYHA III/IV, istoric de sindrom congenital de QT prelungit, infecții necontrolate, hepatită activă B sau C, sau alte comorbidități semnificative
- Pacienți ale căror leziuni captante PSMA, care depășesc criteriile dimensionale în axa scurtă (organe ≥1 cm, ganglioni limfatici ≥2,5 cm, oase [componenta de țesut moale] ≥1 cm), au captare mai mică sau egală cu captarea la nivelul unui ficat sănătos. Acești pacienți sunt considerați PSMA negativi si sunt neeligibili.

**IV. Statusul PSMA și selecția pacienților**

Terapia țintită PSMA va fi eficientă doar împotriva leziunilor tumorale cu o expresie suficientă a receptorului țintă (PSMA).

Modelul și intensitatea de exprimare a PSMA la nivel tumoral trebuie evaluate cu ajutorul imagisticii moleculare PSMA PET-CT (68Ga-PSMA PET, 18F-PSMA PET) utilizând trasori aprobați la nivel european sau local de către organismele de reglementare competente (EMA, ANMDMR).

Heterogenitatea tumorală PSMA, intra- și inter-lezională, este frecventă în cancerul de prostată. De asemenea, conversia de la fenotipul PSMA-pozitiv la cel PSMA-negativ, pe parcursul bolii, este raportată în mod frecvent pentru metastazele hepatice, dar nu numai.

În acest sens, pentru a exclude existența unei fracțiuni relevante clinic de leziuni negative pentru PSMA (metastaze limfatice sau viscerale, leziuni osoase active/litice), se recomandă (ghiduri EANM, SNMMI) efectuarea unui comparator imagistic:
- Imagistică moleculară (de ex. DWI RMN sau chiar [18F]FDG-PET, dacă este disponibil) – recomandare puternică
- Convențional (de ex. CT, RMN)

Pacienții mCRPC, eligibili pentru terapia țintită PSMA, trebuie sa prezinte status PSMA-pozitiv definit ca prezența a cel puțin unei leziuni metastatice PSMA-pozitive și fără leziuni PSMA negative.

Prezența *leziunilor pozitive pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trasorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) mai mare decât cea a parenchimului hepatic într-una sau mai multe leziuni metastatice, de orice dimensiune și în orice sistem sau organ.

Prezența *leziunilor negative pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trasorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) egală cu, sau mai scăzută decât, cea a parenchimului hepatic în:
- Orice ganglion limfatic cu ax scurt de cel puțin 2,5 cm (≥ 2,5 cm)
- Orice leziuni metastatice de organ (viscerală) cu ax scurt de cel puțin 1,0 cm (≥ 1 cm)
- Orice leziune osoasă metastatică cu o componentă de țesut moale de cel puțin 1,0 cm pe ax scurt (≥ 1 cm)

Pacienții cu una sau mai multe leziuni metastatice PSMA-negative care îndeplinesc oricare dintre criteriile de mai sus sunt considerați ne-eligibili.

După determinarea eligiblității, decizia privind inițierea terapiei PSMA-țintite se recomandă a fi luată de către medicul oncolog împreună cu echipa multidiciplinară (de ex. medic de medicină nucleară, radiolog, radioterapeut, fizician medical, urolog etc).

**V. Doze si mod de administrare:**

**Instrucțiuni importante de siguranță**

LUTETIUM VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie administrat doar de persoane autorizate să manipuleze medicamente radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate și după evaluarea pacientului de către un medic specializat.

Medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de agenția guvernamentală competentă (CNCAN – Comisia Naţională pentru Controlul Activităţilor Nucleare), autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

**Compoziție calitativă și cantitativă**
Un ml de soluție conține LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN 1 000 MBq la data și ora calibrării.

Nivelul total de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7 400 MBq (7,4 GBq) ± 10% la ora și data administrării.

Dată fiind activitatea volumetrică fixă de 1 000 MBq/ml la ora și data calibrării, volumul de soluție din flacon poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml pentru a furniza nivelul necesar de radioactivitate la ora și data administrării.

Flaconul este introdus într-un recipient din plumb pentru protecție împotriva radiațiilor.

**Doze**
Schema recomandată de tratament cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este de 7400 MBq (7,4 GBq) administrat intravenos, la intervale de 6 săptămâni (±1 săptămână), până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Pacienții cărora li s-au administrat 4 doze de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN vor fi reevaluați (inclusiv PSMA PET-CT) pentru documentarea răspunsului, semnelor de boală reziduală și tolerabilitate, putând să li se administreze până la 2 doze suplimentare, în funcție de decizia medicului.

Castrarea medicală cu analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) trebuie continuată pe durata tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

**Absorbție**
LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN administrat intravenos este biodisponibil imediat și complet. Biodistribuția LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN arată absorbție primară la nivelul glandelor lacrimale, glandelor salivare, rinichilor, peretelui vezicii urinare, ficatului, intestinului subțire și intestinului gros (colon stâng și drept). Dozele absorbite estimate sunt prezentate în RCP produs.

**Mod de administrare**
LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este o soluție injectabilă/perfuzabilă, gata de utilizare, doar pentru o singură utilizare.

**Instrucțiuni pentru administrare**

Doza recomandată de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi administrată intravenos sub formă de injecție, utilizând metoda administrării prin injectare cu ajutorul unei seringi, sub formă de perfuzie utilizând metoda gravitației sau sub formă de perfuzie utilizând metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Atunci când se utilizează metoda gravitației sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare, LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie perfuzat direct din recipientul original.

La administrarea unei doze reduse de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, după modificarea dozei determinată de o reacție adversă, trebuie utilizată metoda de administrare cu ajutorul unei seringi sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Când se utilizează metoda gravitației pentru a administra o doză redusă de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, doza trebuie ajustată înainte de administrare, pentru a se evita administrarea unui volum incorect de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte de administrare, cateterul intravenos utilizat exclusiv pentru administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie spălat cu ≥10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) pentru a asigura permeabilitatea venoasă și a reduce la minimum riscul de extravazare.

Cazurile de extravazare trebuie tratate conform recomandărilor instituționale.

Pacienții trebuie sfătuiți să se hidrateze bine și să urineze frecvent înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Instrucțiuni privind modul de preparare și metodele de administrare intravenoasă a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sunt prezentate detaliat in RCP-ul produsului.

**Instrucțiuni pentru externare**

Pacienţii care au primit un tratament cu produse radiofarmaceutice cum este LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN pot fi externaţi (spitalizare de zi sau spitalizare continuă) numai dacă dozele efective ce ar putea fi primite de membrii familiei şi de alte persoane implicate în îngrijirea acestora, cauzate de activitatea reziduală, nu depăşesc constrângerile de doză stabilite conform normelor CNCAN:

- 1 mSv pentru copii şi pentru embrion/făt;
- 3 mSv pentru adulţi cu vârsta de până la 60 de ani;
- 15 mSv pentru adulţi cu vârsta de peste 60 de ani.

Titularul autorizaţiei CNCAN de securitate radiologică pentru desfăşurarea practicii de medicină nucleară (centrul unde are loc administrarea), prin consultarea unui expert în fizică medicală, trebuie să stabilească procedura pentru externarea pacienţilor cărora li s-a administrat acest produs radiofarmaceutice în scop terapeutic.

Procedura va demonstra că sunt îndeplinite constrângerile de doză prevăzute în normele de securitate radiologică emise de CNCAN şi va cuprinde cel puţin următoarele:

- stabilirea nivelului pentru activitatea reziduală sau a debitului de doză măsurat la 1 m de pacient, peste care pacienţii pot fi externati;
- protocolul de măsurare;
- înregistrarea măsurătorilor făcute la externare.

La externare, pacientului îi vor fi înmânate instrucţiuni scrise privind comportamentul acestuia în raport cu aparținătorii şi membrii familiei şi perioadele de timp pentru care aceste instrucţiuni trebuie să fie urmate.

După fiecare administrare a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pot fi avute în vedere următoarele recomandări generale pentru pacienți, împreună cu proceduri şi reglementări naționale, locale și instituționale:
- Se limitează contactul apropiat (mai puțin de 1 metru) cu alte persoane timp de 2 zile sau cu copiii și femeile gravide timp de 7 zile;
- Se evită activitatea sexuală timp de 7 zile;
- Se doarme într-o altă cameră, separat de alte persoane timp de 3 zile, de copii timp de 7 zile sau de femei gravide timp de 15 zile.

**Modificările dozei**

Tratarea reacțiilor adverse severe sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a dozei, scăderea dozei sau oprirea permanentă a tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Dacă o amânare a tratamentului, cauzată de o reacție adversă, persistă timp de >4 săptămâni, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

Doza de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi redusă cu 20%, la o activitate radioactivă de 5900 MBq, o singură dată; doza nu trebuie crescută din nou.

Dacă un pacient prezintă în continuare reacții adverse care ar necesita o reducere suplimentară a dozei, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

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

Justificare privind raportul individual beneficiu/risc
Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să poată fi justificată de beneficiul probabil. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai redusă posibil pentru a se obține efectul terapeutic necesar.

Risc asociat expunerii la radiații
LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN contribuie la expunerea generală, cumulativă pe termen lung la radiații a pacientului. Expunerea cumulativă, pe termen lung, la radiații este asociată cu un risc crescut de cancer. Trebuie redusă la minimum expunerea la radiații a pacienților, personalului medical și a altor persoane în timpul și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, conform bunelor practici instituționale de securitate radiologică, procedurilor de gestionare a pacienților și instrucțiunilor pentru pacient privind protecția radiologică ulterioară, la domiciliu.

Pregătirea pacientului
Pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide și să urineze cât mai des posibil pentru a reduce iradierea vezicii urinare, mai ales după niveluri crescute de activitate, cum ar fi terapia cu Radionuclizi (LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN). Înainte de externarea pacientului, medicul de medicină nucleară sau profesionistul din domeniul sănătății trebuie să explice măsurile preventive de protecție radiologică pe care pacientul trebuie să urmeze pentru a reduce la minimum expunerea altor persoane la radiații.

Mielosupresie
Mielosupresia a apărut frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.
Analizele hematologice de laborator, inclusiv hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile și număr de trombocite, trebuie efectuate înaintea și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.
Administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau întreruptă definitiv și pacienții trebuie tratați clinic după cum se consideră necesar, pe baza severității mielosupresiei.

Toxicitate renală
Toxicitatea renală poate apărea frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.
Înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide orale și să urineze cât mai des posibil.
Analizele de laborator privind funcția renală, inclusiv creatininemie serică și Clcr calculată, trebuie efectuate înainte și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.
Administrarea trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv în funcție de severitatea toxicității renale.

Insuficiență renală/hepatică
Este necesară o atenție specială asupra raportului beneficiu-risc la acești pacienți, dat fiind că este posibilă o expunere crescută la radiații.
LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este metabolizată hepatic sau renal.
LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este eliminată, în principal, pe cale renală.
Se anticipează că expunerea (ASC) la LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN va crește proporțional cu gradul de insuficiență renală (creștere cu 20% la pacienții cu insuficiență renală ușoară comparativ cu funcție renală normală). Timpul de înjumătățire a dozei la nivel renal a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la funcție renală normală, respectiv 51 ore față de 37 ore.
Funcția renală și reacțiile adverse trebuie monitorizate frecvent la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu Clcr inițial <50 ml/minut sau boală renală în stadiu terminal.

***Monitorizarea tratamentului***

Analizele de laborator trebuie să fie efectuate înaintea și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN. Este posibil ca dozarea să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor (vezi RCP):

- Hematologie (hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatininemie serică, clearance-ul calculat al creatininei [CLcr])
- Funcția hepatică (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină, albuminemia serică, bilirubinemie totală)

Este posibil ca dozarea tratamentului să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor. Modificările recomandate ale dozei de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la apariția reacțiilor adverse sunt furnizate în RCP (Rezumatul caracteristicilor produsului).

Un instrument util de monitorizare al tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este *urmărirea PSA* (Prostate Specific Antigen). Urmărirea valorilor PSA trebuie obținută după fiecare ciclu/doză de tratament, precum și la 4–6 săptămâni după încheierea terapiei și

interpretată conform criteriilor PCWG3. Din cauza posibilității de apariție a unui fenomen de PSA flare-up (wash-out effect) sau a unui răspuns întârziat la tratament, valorile PSA devin un marker de încredere la 2–3 săptămâni după al doilea ciclu. În acest context și după acest moment, fiecare creștere de > 25% ar trebui considerată rezistență la tratament și ar trebui să determine re-stadializarea imagistică a pacientului.

De asemenea, pentru monitorizarea tratamentului LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN se recomandă efectuarea unei investigatii SPECT (*177Lu-SPECT*) după fiecare ciclu/doză de tratament. Nu există o practică medicală europeană unificată cu privire la momentul ideal de efectuarea a acestei investigații imagistice, dar recomandarile variază intre > 2 ore post-perfuzie până la < 72 ore post-perfuzie. 177Lu-SPECT va servi ca un instrument imagistic ușor disponibil pentru urmărirea răspunsului la nivelul leziunilor PSMA-pozitive (urmărirea volumului tumoral - TV).

Modificările volumului tumoral PSMA-avid (determinate cu ajutorul 177Lu-SPECT/CT post-perfuzie) împreună cu evoluția PSA, dincolo de ciclul/doza 2 de tratament, sunt *factori de prognostic* pentru supraviețuirea generală a pacienților tratați cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Un fenomen de *flare-up al durerii* asociate încărcăturii tumorale poate apărea în prima săptămână după tratament, dar la pacienții care răspund la terapie acest simptom se ameliorează frecvent, sub nivelul inițial, după a doua săptămână. Agravarea inițială a durerii poate fi cauzată de edemul indus de radiații, dar care răspunde, de obicei, la medicația antiinflamatoare steroidiană sau nonsteroidiană. În cazuri severe, pot fi folosite temporar opioide. Odată ce testele de laborator intermediare demonstrează răspunsul PSA, se poate reduce doza/utilizarea analgezicelor.

Investigația PSMA PET-CT poate fi folosită pentru monitorizarea tratamentului și evaluarea răspunsului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai frecvent (conform ghidurilor de practică EANM-SNMMI) de o dată la 12 săptămâni și poate fi înlocuită, când nu este disponibilă, cu monitorizarea 177Lu-SPECT.

Se va efectua investigația PSMA PET-CT pentru evaluarea răspunsului la finalul terapiei cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai devreme de 8 săptămâni de la ultima doză de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sau oricând pe parcursul terapiei se suspectează, pe baza tabloului clinic și paraclinic, progresia bolii.

***Grupe speciale de pacienți:***

***Vârstnici***
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

***Insuficiență renală***
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată cu CLcr ≥50 ml/minut conform formulei Cockcroft-Gault.
Nu se recomandă tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu CLcr <50 ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece profilul farmacocinetic și siguranța LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu au fost studiate la acești pacienți.

***Insuficiență hepatică***
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

**VII. Durata tratamentului:**
Tratamentul trebuie administrat până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

**VIII. Prescriptori:**
Medici cu specialitatea oncologie medicală recomandă includerea pacientului în tratament.

**Administrare: Medici din specialitatea medicină nucleară, numai în centre specializate și autorizate pentru utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.**

Medicamentele radiofarmaceutice, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de CNCAN, autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.”

**55. La anexa nr. 2, în tabel, poziţiile 217 şi 313 se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 15 | L039M | ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (original şi biosimilar), ETANERCEPTUM**1 (original şi biosimilar), ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1(original şi biosimilar), GOLIMUMABUM**1, SECUKINUMABUM**1Ω şi BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL ŞI LA ADULT) - AGENŢI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM**1 (original şi biosimilar), ANAKINRA**1, CANAKINUMABUM**1Ω |
| 16 | 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 |

**56. La anexa nr. 2, în tabel, după poziţia 29 se introduc două noi poziții, pozițiile 30 și 31, cu următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 30 | L04AF-AC | ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM**1 (concentrația 162 mg, original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM**1 (concentrația 15 mg) |
| 31 | L01XC-L04AJ | VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM**1 (original și biosimilar) și DCI AVACOPAN**1Ω |

**57. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT**

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică si în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil, până la un anume moment dat în cursul evolutiei, existand posibilitatea corectiei chirurgicale a malformaţiei cardiace şi în consecinţă, de dispariţie a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, daca momentul operator a fost depasit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonara poate chiar pune in pericol viata pacientului, fiind o afectiune devastatoare.
Avand în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibila corecţia chirurgicala tardiva, dar si pe o durata de timp postoperator. E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare sa fie necesar toata viata. Exista grupul de pacienti cu malformatii cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonara care nu se corecteaza la vasodilatatoare pulmonare, si care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vietii.

Medicație vasodilatatoare pulmonară specifică avansată în terapia HTAP la copil:
- Inhibitori de fosfodiesterază 5(PDE-5i): Sildenafilum (IIa/B), Tadalafil (IIa/B)
- Antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE): Bosentanum (IIa/C), Ambrisentanum (IIaC), Macitentanum (IIb/C)
- Analogi de prostaciclină: Epoprostenol (I/B), Treprostinil sc/iv (IIb/C, IIa/C), Treprostinil inhal (IIb/C), Iloprost inhal (IIa/C)
- Riociguat, stimulator solubil al guanilat-ciclazei, (IIb/C)
- Medicarție vasodilatatoare pulmonară – în studiu Selexipag (IIb/C)

Medicația utilizată pentru terapia țintă în hiperteniunea arterială pulmonară pediatrică existentă în present în cadrul Programului Naţional pentru HTP include: Sildenafilum (PDE-5i), Bosentanum ARE) şi Macitentanum, aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru uz pediatric.

Conform recomandarilor grupului de lucru pediatric elaborate la al 5-lea WSPH în 2013 și actualizate în 2018, algoritmul terapeutic cuprinde:

**Recomandări pentru pacienții pediatrici cu HTAP aplicabil pentru HTAPI și HTAPE:**
- TAV pozitiv: Blocanți canale Ca po (IIa/C)
- TAV negativ:
  - risc scăzut sau intermediar: PDE-5i sau ARE (oral), luarea în considerare a terapiei combinate (inițial sau secvențial); poate fi asociată cu agonisti de prostaciclină po sau inhalator
  - risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclină + PDE-5i oral + ARE oral). Atrioseptostomia (+/- implantarea unui device) – poate fi luată în considerare la pacienții clasa functionala NYHA III și IV, cu sincope repetate și terapie medicală combinată ca ”bridge to transplant” (IIbC) (contraindicații: PmAP > 20mmHg, SaO2 repaus < 90%, IC dreaptă severă, pacienții cu moarte iminentă (III C)). Șuntul Potts – anastomoză chirurgicală între artera pulmonară stângă și aorta descendentă ”bridge to transplant” în cazurile selectate (IIb C)

**Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP la copiii cu BCC (HTAP-BCC, HTAP-BVPH)**

- copiii cu HTAP-BCC și șunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și SaO2 > 95% (extremitățile inferioare) pot beneficia de tratament chirurgical pentru corecția șuntului cardio-vascular în perioada de sugar (crizele de HTP în perioada perioperatorie pot apărea);
- copiii cu BCC și defecte simple (DSV, CAP) care au depășit timingul chirurgical sau acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile menționate anterior (insuficiență cardiacă congestivă/congestie pulmonară, falimentul creșterii, SaO2 > 95% la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică
  - copiii cu RVPi < 6 UW/m2 și RVP/RVS < 0.3 în absența factorilor de risc adiționali – eligibili pentru tratamentul chirurgical/interventional
  - copiii cu RVPi ≥ 6 UW/m2 și RVP/RVS ≥ 0.3 - trebuie efectuat TAV
  - copiii cu RVPi 6-8 UW/m2 (zona gri)–evaluați individual în centre terțiare
  - abordarea terapeutică treat-to-close (treat-and-repair) = se indică terapie vasodilatatoare pulmonară specifică cu 1-2 agenți medicamentoși vasodilatatori pulmonari în doze maximale, urmată de închiderea parțială sau totală a defectului
    - trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu șunt pre sau post-tricuspidian (DSA, DSV, CAP) aflați în zona gri (RVPi 6-8 UW/m2), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copiii cu HTAP cu RVPi > 8UW/m2, cu scopul de a reduce RVPi << 8UW/m2
    - în evoluţie, după iniţierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, se reevaluează (în cazurile selectate) hemodinamica pulmonară prin repetarea cateterismului cardiac (în general după 6 luni de la iniţierea terapiei vasodilatatoare pulmonare). În cazurile selectate, la care parametri hemodinamici invazivi se ameliorează (RVPi<6 UW/m2, RVP/RVS < 0.3) se indică închiderea defectului (parțială sau totală)
    - după închiderea defectului (parțială sau totală) se recomandă continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar; acești pacienți trebuie să fie evaluați pe termen lung în centre terțiare, și să fie reevaluați hemodinamic prin metode non-invazive şi/sau invazive, pentru evaluarea evoluției HTP (RVP) după închiderea șuntului în vederea managementului terapeutic medicamentos
  - un defect cardio-vascular (DSA, DSV, CAP), în general nu trebuie corectat dacă RVPi > 8 UW/m2 la grupa de vârstă pediatrică
- pacienții cu sdr Eisenmenger sunt de regulă inoperabili indiferent de vârstă, exceptând transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani (conform datelor din literatură)). Terapia HTAP- specifică în monoterapie (PDE-5i sau ARE) sau terapia combinată (inițială sau secvențială) este sigură și benefică, având ca scop îmbunătățirea clasei funcţionale. În cazul în care se optează pentru monoterapie: Bosentanum (ARE) e terapia de primă linie.

**Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP asociate bolilor cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic**

- copiii cu anastomoză cavo-pulmonară totală și BVPH (GTPmediu > 6mmHg)-terapia vasodilatatoare pulmonară țintă (PDE-5i, ARE) trebuie luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor (creșterea capacității de efort)

**Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului şi hipertensiunea pulmonară asociată displaziei bronhopulmonare:**

- Sildenafilum po reprezintă terapia rezonabilă, în special în absența NO
- Sildenafilum iv este o terapie rezonabilă, în special la pacienții critici
- Sildenafilum iv este eficient în sevrajul NO, inclusiv la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
- dozele mici de Sildenafil sunt rezonabile la copiii cu HTP asociată cu DBP (număr mic de studii)

## I. SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

### A. COPII

**Criterii de includere şi monitorizarea tratamentului**

- **grupa de vârstă 0 - 18 ani;**
- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care sunt complicate cu hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- hipertensiunea porto-pulmonara
- displazia bronho-pulmonara
- necesitatea dispensarizării la 3 luni a acestor pacienţi.

**Tratamentul cu SILDENAFILUM**:

- Iniţierea tratamentului impune urmărirea funcţiei renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie).
- Pacienţii sunt reevaluaţi din 3 in 3 luni dupa initierea terapiei, din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi therapeutic, în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum daca este necesar şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 6 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii, singur sau in combinatie.

**Tratament cu BOSENTANUM**:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum se face cu ½ din doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, care se va administra în două prize, timp de 1 luna, dupa care se reevalueaza pacientul clinic, echocardiographic si prin monitorizarea probelor hepatice; daca raspunsul este bun la tratament iar probele hepatice sunt normale, se poate creste doza la doza terapeutica, cu reverificarea peste 1 luna a probelor hepatice. Daca si de aceasta data probele sunt normale, poate continua terapia.
- Evaluarea periodică clinică, biologică si ecocardiografică se face din 3 in 3 luni: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit. Se intrerupe tratamentul daca valoarea probelor hepatice creste de 6 ori peste valoarea normala.

**Durata tratamentului şi dozele terapeutice:**

**Tratamentul cu SILDENAFILUM:**

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza este de 0,125-0.5 mg/kg/doză în 3-4 prize, cu posibilitatea de crestere pana la 1 mg/kg/doză în 3 prize. Copiii cu greutatea intre 8-20 kg pot sa primeasca 3 x 10 mg/zi po, iar cei cu greutatea peste 20 kg pot sa primeasca 3 x 20 mg/zi po.

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 3 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Sildenafilum si Bosentanum) pe toată durata vieţii.

**Tratamentul cu BOSENTANUM:**

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare raman crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratamentul se va administra pe toată durata vietii.
- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii in terapie asociata.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanum se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg doza recomandata este de 2 x 31,25 mg, între 20 - 40 kg doza este de 2 x 62,5 mg, iar la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 2 x 125 mg, ca la adult.
- Initierea tratamentului cu Bosentan in prima luna se face cu ½ din doza terapeutica, pentru ca ulterior, daca evolutia clinica si echocardiografica este buna, iar probele hepatice raman normale, sa poata fi crescut la doza terapeutica.
- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii, in asociatie.

**Contraindicaţii ale tratamentului vasodilatator pulmonar**:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficienţă hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

**Administrare cu precauţie a tratamentului vasodilatator pulmonar**:

- hipotensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

**Medici prescriptori**:

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnati de unităţile sanitare care derulează Programul Naţional de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Eliberarea medicatiei se face prin farmacia spitalului care deruleaza programul.

**B. ADULŢI**

**Criterii de includere**
Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:
- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:
- vârsta între 18 şi 70 de ani;
- pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;
- pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;
- pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.

**Criterii de excludere**:
- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament;
- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă);
- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

**Durata tratamentului**
Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

**Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM**
Pacient, 20 mg x 3/zi

**Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM**:
Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum
- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:
- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament

**Modalitatea de administrare a tratamentului cu BOSENTANUM**
pacient adult, 125 mg x 2/zi

**Criterii de modificare a tratamentului cu BOSENTANUM**
Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;
- nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

**Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM şi BOSENTANUM în asociere**
Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi

**Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM şi BOSENTANUM**
Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum
- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;
- Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum
- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:
- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

**Medici prescriptori**
Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## II. AMBRISENTANUM

**Indicaţii terapeutice:**
1. **tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**
2. **HTAP idiopatică**
3. **HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv**

**Criterii de includere: pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.**

**Criterii de excludere:** hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

**Doze:**

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentanum 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentanum 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentanum la aceşti pacienţi,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

**Prescriptori:** Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## III. MACITENTANUM

### A. COPII

**Indicaţie:**

Macitentanum, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentut de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii şi adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi sub 18 ani, aflați în clasa funcțională II sau III OMS.

Indicaţii:

- HTAP idiopatică/famlială;
- HTAP asociată bolilor cardiace congenitale (inclusiv sindrom Eisenmenger)
- HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv;
- HTAP asociată fiziologiei de ventricul unic.

**Conditii de initiere a tratamentului:**

- Copii şi adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi mai puțin de 18 ani)
- Clasificare functionala OMS (FC) II-III
- Absența contraindicațiilor pentru Macitentanum

**Tratament:**

Tratamentul trebuie inițiat şi monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doza zilnică recomandată de macitentanum se stabileste în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

**Tabelul 1 Schema de administrare a dozei în funcție de greutatea corporală:**

| Greutate corporală (kg) | Doză zilnică | Număr recomandat de comprimate ce trebuie dispersate |
|---|---|---|
| Între > 10 și < 20 | 5 mg | 2 x 2,5 mg |
| Între > 20 și < 40 | 7,5 mg | 3 x 2,5 mg |
| ➢ 40 | 10 mg | 4 x 2,5 mg* |

** macitentanum este disponibil și sub formă de comprimat filmat 10 mg. macitentanum administrat sub forma unui comprimat filmat de 10 mg este bioechivatent cu patru comprimate dispersabile de 2,5 mg. Prin urmare, un comprimat filmat poate fi utilizat ca înlocuitor direct în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg și vârsta de cel puțin 2 ani.*

Dacă pacientul omite o doză de macitentanum, trebuie să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza urmatoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

**Mod de administrare:**

Macitentanum trebuie administrat zilnic, pe cale orală, cu sau fără alimente.

**Precauții speciale:**

- La pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu aminotransferaze crescute (> 3 x limita superioară a valorilor normale).
- Concentrația hemoglobinei - nu este recomandată inițierea tratamentului cu macitentanum la pacienții cu anemie severă.
- La pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară - dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu Macitentanum, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare.
- Utilizarea la femeile cu potențial fertil - femeile *nu* trebuie sa ramână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu macitentanum.
- Administrarea concomitentă cu inductori potenți de CYP3A4
- Insuficiența renală - Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentanum la pacienții HTAP cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții care fac dializă.
- Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie sa utilizeze acest medicament.

**Monitorizare sub tratament:**

- Evaluarea nivelului transaminazelor lunar în primele 6 luni;
- Evaluarea nivelului seric al hemoglobinei periodic;
- Evaluare clinică și ecocardiografică la 3 luni;
- Reevaluare hemodinamică prin cateterism selectiv.

**Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Manitol (E421), Izomaltitol (E953), Croscarmeloza de sodiu (E468), Stearat de magneziu (E470b))

- Sarcină
- Femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile
- Alăptare
- Pacienți cu insuficienta hepatica severă (cu sau fară ciroza)
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT) > 3 x limita superioară a valorilor normale).

**Medici prescriptori:**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați din unitățile sanitare care deruleaza Programul Național de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul ”Tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară”. Eliberearea medicației se face prin farmacia spitalului care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## B. ADULȚI

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - $DL_{CO}$);
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.

**Criterii de excludere:**
- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Macitentanum
- Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

**Tratament:**
**Doze:** Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

**Durata:** Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de oprire a tratamentului.

**Monitorizarea tratamentului:**
Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

**Oprirea tratamentului cu Macitentanum**
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**
- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

## IV. <u>RIOCIGUAT</u>

### <u>A. COPII</u>

Indicație:Tratamentul cu Riociguat poate fi luat în considerare la copiii şi adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu greutate corporală ≥ 50 kg, diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) idiopatică sau asociată malformațiilor cardiace congenitale (HTAP-BCC), aflați în clasa funcțională OMS II–III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), în condițiile unei stabilități clinice sub tratament de fond.

**Condiții de inițiere a tratamentului:**

- Vârstă < 18 ani, greutate ≥ 50 kg
- Clasificare funcțională OMS (FC) II–III
- Pacient aflat deja sub tratament cu ARE ± analogi de prostaciclină
- Absența contraindicațiilor pentru Riociguat
- Excluderea tratamentului concomitent cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5i)

**Criterii de excludere**:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începerea tratamentului pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani, respectiv cu tensiunea arterial sistolică < 95 mmHg la începerea tratamentului pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și < 18 ani

**Tratament:**

**Doza:**

- Doza inițială: 0,5 mg – 1,0 mg de 3 ori pe zi, administrată oral
- Creștere graduală la fiecare 2 săptămâni cu câte 0,5 mg/dose, până la doza maximă tolerată, fără a depăși 2,5 mg x 3/zi
- Monitorizare atentă a tensiunii arteriale sistemice (TAS ≥ 95 mmHg)

**Precauții speciale:**

- Nu se administrează în asociere cu Sildenafilum sau alți PDE-5i
- Tratamentul cu PDE-5i trebuie oprit cu 24–72 h înaintea inițierii Riociguat
- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice și renale
- Evaluarea eficienței și tolerabilității la 3 luni de la inițiere

**Contraindicaţii:**

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafilum, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene;
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale.
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

**Justificare clinică:**

Siguranța și farmacocinetica Riociguat au fost evaluate într-un studiu multicentric pediatric (PATENT-CHILD), demonstrând o bună tolerabilitate și absența reacțiilor adverse severe, la pacienți cu greutate > 50 kg, în terapia combinată cu ARE.

**B. ADULŢI**

**Indicaţii terapeutice**
În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

**Diagnostic**
Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - $DL_{CO}$);
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;
10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**
- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

**Criterii de excludere:**
- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

**Tratament:**
**Doze şi monitorizarea tratamentului**

**1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat**
- Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale

sistemice, TAS ≥ 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

**2. Doza de întreţinere cu Riociguat**
- Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.

**Oprirea tratamentului cu Riociguat**
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**
- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafilum, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.”

**58. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14, cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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. <u>Colita ulcerativă:</u>**

a. **Preparatele 5-ASA** (sulfasalazină-tb, mesalazină: tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii, cât şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:
- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g)/24 h în proctite şi colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. **Imunomodulatoarele**: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

**2. <u>Boala Crohn (BC)</u>**

a. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se

administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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).

**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 convențional.
- **Ustekinumabum** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au încetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.
- **Tofacitinibum** se poate administra la pacienții 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 distanţa de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

- **<u>Vedolizumabum</u>**
  - La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
  - pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de 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.

  - **<u>Ustekinumabum</u> –** 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 |

- **<u>Tofacitinibum</u>**
  - Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
  - Tratamentul de inducție cu 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

- **<u>Upadacitinibum</u>**
  - Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
  - La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg 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 și peste;
    - cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
    - cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x $10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x $10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

- **<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.

**Atentionari**

- Infecţii
  Risankizumabum poate creşte riscul de infecţii.
  Risankizumabum trebuie să fie utilizat cu precauţie 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 instruiţi 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 puţin 4 săptămâni înainte să se înceapă tratamentul cu Risankizumabum. Pacienţii cărora li se administrează Risankizumabum nu trebuie să se vaccineze cu vaccinuri vii în timpul tratamentului şi cel puţin 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 şi 4 injecţii 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 şi 4 injecţii 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 şi administrare conform RCP.

- **Ustekinumabum** în boala Crohn (original şi biosimilar) şi colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
  - Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
  - Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
  - Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie 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 şi 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 exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **<u>Upadacitinibum</u>**
  - Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
    - doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de 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.

- **<u>Filgotinibum</u>**
  - 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.

**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
- **Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune -** 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 și 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 iniţierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea trata
mentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs.

**Evaluarea răspunsului la Upadacitinibum** se va face la 8 săptămâni de la iniţierea 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 și menținerea remisiunii, în absența contraindicațiilor și 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 specialităţile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

**59. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[**1], **ETANERCEPTUM**[**1], **ABATACEPTUM**[**1], **TOCILIZUMABUM**[**1], **GOLIMUMABUM**[**1] **se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[**1] **(original şi biosimilar), ETANERCEPTUM**[**1] **(original şi biosimilar), ABATACEPTUM**[**1], **TOCILIZUMABUM**[**1]**(original şi biosimilar), GOLIMUMABUM**[**1], **SECUKINUMABUM**[**1Ω] **şi BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL ŞI LA ADULT) - AGENŢI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM**[**1]**(original şi biosimilar), ANAKINRA**[**1], **CANAKINUMABUM**[**1Ω]

**A. <u>ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[**1] **(original şi biosimilar), ETANERCEPTUM**[**1] **(original şi biosimilar), ABATACEPTUM**[**1], **TOCILIZUMABUM**[**1] **(original şi biosimilar), GOLIMUMABUM**[**1], **SECUKINUMABUM**[**1Ω]</u>**

**Introducere**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ în populația caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu varsta 0-16 ani. Incidența bolii dupa diferitele studii variază larg intre 3,8-400 cazuri la 100.000 copii.

Obiectivele terapiei constau în: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

**I. Definirea formelor de boala ce pot beneficia de tratament biologic conform clasificării ILAR și ghidurilor ACR**

**1. Forma oligoarticulară:** 1-4 articulații afectate in primele 6 luni de la debut; poate fi <u>persistentă</u> (maxim 4 articulații afectate în evoluție) sau <u>extinsă</u> (mai mult de 4 articulații afectate după primele 6 luni de evoluție).

**2. Forma poliarticulară**

**a.** <u>Forma poliarticulară cu FR negativ</u>

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și o determinare de FR este negativă.

**b**. <u>Forma poliarticulară cu FR pozitiv</u>

Artrita care afecteaza 5 sau mai multe articulații in primele 6 luni de evoluție și la care 2 sau mai multe determinari de FR în primele 6 luni (la distanță de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

**3. Artrita asociata entezitei**: prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:

– artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;

- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută simptomatică
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

**4. Artrita psoriazică**: artrită şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

**5. Forma sistemică,** numita si **boala Still,** care afecteaza atat copii cat si adulti face obiectul secțiunii B a protocolului

**I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (etanerceptum, adalimumabum, golimumabum), abataceptum, tocilizumabum, secukinumabum.**

**1. <u>Vârstă şi greutate</u>:**
- pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumabum cu administrare subcutanată;
- pacienți cu vârsta între 2-18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum cu administrare subcutanata şi tocilizumabum administrat intravenos;
- pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abataceptum de administrare intravenoasă şi 2-17 ani pentru abataceptum de administrare subcutanată;
- pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumabum
- pacienti cu artrită psoriazică juvenilă activă începând cu vârsta de 12 ani pentru secukinumabum.
- pacienți cu artrită asociată entezitei acute cu vârsta de 6 ani şi peste pentru secukinumabum

**2. <u>Prezența uneia dintre formele active de boală</u>**

Se defineşte ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare) însoțită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificari imuno-serologice sugestive.

**3. <u>Indicațiile terapiei biologice în artrita idiopatica juvenilă</u>**

In tratamentul AIJ se pot recomanda, dupa caz:
- antiinflamatoare non-steroidiene (AINS);
- corticoterapie intraarticulară (preferabil triamcinolon hexacetonid) 10-40 mg/doză în funcție de vârsta copilului și de mărimea articulației afectate;
- corticoterapie sistemică (în doza minimă eficientă şi pe durată cat mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse);

In terapia remisivă convențională în AIJ se recomanda:
- Metotrexat (0,3-0,6 mg/kg/săptămână echivalent cu 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului);

- Sulfasalazină în doză de 30-50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi);
- Alte remisive: Hidroxicloroquina,,Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamida.

Constituie indicații generale de terapie biologică:

- Persistenţa unei forme active de boala necontrolata de tratamentul cu remisive conventionale.
- Apariția reacţiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convențional.
- Situația in care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison) sau durata corticoterapiei peste 3 luni (indiferent de doză).
- Absența obținerii controlului sub terapie remisivă cu MTX sau Sulfalazina timp de minim 6 săptămâni.

**Pot beneficia de terapie biologică urmatoarele forme de boală:**

- Oligoartrita fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională (corticoterapie intraarticular și/sau remisive non-biologice) sau cu intoleranță la aceasta (recomandare ACR 2021).
- Forma poliarticulară FR pozitivă sau FR negativă fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta. Conform ACR 2019 terapia biologică poate fi luată în considerare ca și terapie inițială la pacienți cu factori de risc (forma seropozitivă, afectarea coloanei cervicale sau a articulațiilor coxofemurale si criterii biologice) și cu activitate înaltă (cJADAS > 5).
- Artrita asociata entezitei fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Artrita psoriazică fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Orice forma de artrită activă asociată cu uveită activă.

**4. Condiții necesare pentru inițierea terapiei biologice**

A. Existența unei indicații de terapie biologică în conformitate cu punctul I.3 al prezentului protocol.

B. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecţii active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);

Confirmarea absenței infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

**Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. 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 tratamentprofilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). 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 1 an.
Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi asituaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**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, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii anti-VHC.
Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă(hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.
Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapiibiologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**II. Schema terapeutică cu agenţi biologici**

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este recomandatăbilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abataceptum, adalimumabum, etanerceptum, tocilizumabum, secukinumabum.
Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumabum (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat este indicat:
- În tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat.
  Doza de adalimumabum recomandată este:
  - pentru pacienţii cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni,
  - pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.
- În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament.
  Doza de adalimumabum recomandată este:
  - pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni

- pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumabum se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanerceptum (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic.

Utilizarea etanerceptum la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanerceptum recomandată este:

- 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau
- 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroiliitei evidenţiată IRM.

c) **Tratamentul cu abataceptum** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**.

- Doza recomandată pentru administrarea în perfuzie intravenoasa la copii între 6-17 ani este:
  - 10 mg/kg la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare.
  - La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, respectiv 750 mg pentru greutatea 75-100 kg şi 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg.

    Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abataceptum trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.
- Doza recomandată pentru administrare subcutanată (soluție injectabilă în seringă preumplută) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani trebuie inițiată fără o doză de încărcare intravenoasă și administrată utilizând dozele următoare:
  - 50 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 10-25 kg
  - 87,5 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 25-50 kg
  - 125 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate de 50 kg sau peste.

d) **Tratamentul cu tocilizumabum (original și biosimilar)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligoarticulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

**Doze şi mod de administrare:**

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară şi oligoarticulară

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat odată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumabum intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumabum poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumabum administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumabum administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumabum** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumabum 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.

f) **Tratamentul cu secukinumabum** în monoterapie sau în asociere cu metotrexat este indicat:

- **in tratamentul artritei asociată entezitei (AAE)** active, la pacienții cu vârste mai mari de 6 ani, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională
- **in tratamentul artritei psoriazice juvenile (APsJ)** active, la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională,

Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (<50 kg: 75 mg, ≥50 kg 150 mg) și se administrează prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza 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.

**III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici**

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală

analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ, chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ).

1. Definirea ameliorării:
   a) ≥ 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   b) ≥ 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):
   a) ≥ 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   b) ≥ 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
   c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorelui legal, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de "boală clinic inactivă" cu o durata de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune. Tapering-ul se va realiza progresiv, (în trepte în etape de câteva luni 3-6 luni), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum si de riscul de recădere.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului III al prezentului protocol.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spațierea administrării, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:**

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:
   - pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
   - tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu tuberculoză activă, 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 substanţele active, 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;
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:
   - pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like

**Precauţii**

**1.** Vaccinări.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică (dacă nu a fost efectuată în schema de vaccinare a Ministerului Sănătăţii), anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum şi dovada vaccinărilor antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta o doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (Ac anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

În concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:
- Puls-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze $\geq$ 2 mg/kg/zi sau $\geq$ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX $\geq$ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina $\geq$ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);

- ciclosporina ≥ 2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina ≥ 1 - 3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida ≥ 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

**2.** Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

**V. Medici curanţi şi medici prescriptori**

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitatile sale functionale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări

de Sănătate, recomandandu-se ca datele sa fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea intr-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie si reumatologie) sau
- un medic specialist pediatru sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică .

Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.”

## B. BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL SI LA ADULT) - AGENŢI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM**1(original şi biosimilar) , ANAKINRA**1, CANAKINUMABUM**1Ω

### Introducere

Boala Still este o afecțiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât si adulții, sub forma de boala Still a adultului. Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PReS 2024 privind diagnosticul și managementul bolii Still, forma sistemica a artritei idiopatice juvenile și boala Still a adultului reprezintă aceeași boală, și trebuie desemnate prin același nume unic: **boala Still**, care se aplica indiferent de varsta pacientului, atat la copii, cat si la adulti.

Expresia clinica a bolii este variata si nu exista simptome sau semne clinice sau paraclinice specifice pentru boala Still. Pentru a facilita stabilirea diagnosticului și inițierea precoce a tratamentului, **EULAR/PReS** recomandă utilizarea urmatoarelor **definiții operaționale în vederea identificării pacienților cu boală Still:**

- **Febra** cu ascensiuni de $\geq 39°C$ si cu o durată de cel puțin 7 zile.
- **Rash-ul cutanat** este tranzitoriu, coincide cu ascensiunile febrile și este prezent, de obicei, la nivelul trunchiului. Acesta este tipic eritematos (culoare roz somonată), dar alte rashuri (e.g. urticarial) pot fi în concordanță cu diagnosticul
- Afectarea musculoscheletală este frecvent prezentă, manifestându-se prin **artralgii/mialgii**; Prezența

**artritei** susține diagnosticul, dar nu este obligatorie și poate apărea tardiv in cursul bolii

- **Sindromul inflamator** este important, fiind tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric și feritinei.
- Creșterea marcată a nivelului seric al IL-18 și/sau a proteinelor S100 (de ex., calprotectină) susține puternic diagnosticul și, prin urmare, trebuie evaluate dacă este tehnic posibil.

**Diagnosticele alternative**, de exemplu, malignitățile, bolile infecțioase, alte boli inflamatorii mediate imun și tulburările autoinflamatorii monogenice trebuie luate în considerare cu atenție.
Desi nu sunt criterii de diagnostic, **criteriile de clasificare**, de exemplu cele publicate de Yamaguchi (1992), care au fost validate atat in populatii de pacienti pediatrici, cat si la adulti, pot fi folosite ca orientare de catre clinician in cursul procesului de diagnostic al bolii Still.

**Obiectivele terapiei** constau în obtinerea statusului de **boala clinic inactiva**, a carui persistenta pe o durata mai mare de 6 luni constituie **remisiunea bolii**. **Remisiunea bolii, fara nevoia unui tratament de intretinere** reprezinta obiectivul final al procesului terapeutic.

In tratamentul bolii Still sunt recomandate urmatoarele clase terapeutice:

- AINS: au eficacitate limitata, simptomatica, nu influenteaza evolutia spre cronicizare a bolii sau aparitia reactiilor adverse severe, utilizarea lor este recomandata in prezent doar in perioada initiala, de precizare a diagnosticului
- Corticosteroizi sistemic (în doza minimă eficientă și pe durată cat mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse): sunt de obicei necesari in doze mari, au eficacitate limitata de durata permisa a terapiei (maximum 3 luni) pentru a reduce riscul aparitiei reactiilor adverse inacceptabile ale corticoterapiei cronice, atat la copii, cat si la adulti
- Terapii biologice: inhibitori de IL1(anakinra si canakinumabum) si IL6 (tocilizumabum): avand in vedere evolutia imprevizibila spre cronicizare sau aparitia de complicatii severe, conform recomandarilor EULAR / PReS 2024 terapiile biologice sunt considerate de prima intentie, fiind recomandate la toate cazurile de boala Still, indiferent de severitate. Nu exista studii comparative directe care sa justifice preferinta pentru unul dintre produse, insa exista anumite diferente intre acestea (legate de profilul de inhibitie citokinika, durata efectului, riscul infectios asociat, experienta clinica acumulata), astfel incat practicianul va alege produsul al carui profil este adecvat particularitatilor pacientului tratat (pentru detalii practicianul poate consulta Recomandarile EULAR / PReS 2024)

Conform EULAR / PReS 2024 utilizarea terapiilor remisive conventionale sintetice, de ex metotrexat, folosite traditional in trecut, nu mai este in prezent recomandata, deoarece nu exista studii clinice care sa confirme eficacitatea acestora. In tratamentul complicatiilor bolii Still, de ex sindromul de activare macrofagica, sunt indicate si alte terapii, care insa nu fac obiectul prezentului protocol.

## VI. Criterii de includere a pacienţilor cu boala Still în tratamentul biologic cu tocilizumabum, anakinra, canakinumabum:

**1.1 diagnostic confirmat de boala Still**

1.2 **forme active de boala Still**, manifestate prin prezenta a cel putin unuia dintre elementele clinice

majore respectiv: febra, rash cutanat, artralgii/artrita/mialgii, sindrom inflamator (folosind pentru recunoasterea acestora definitiile de mai sus), in ciuda unui tratament initial cu AINS si /sau corticosteroizi.

Conform recomandărilor EULAR/PReS 2024 cele mai bune rezultate se obțin în cazul inițierii precoce a terapiei biologice, de preferinta in primele 3 luni de la debutul clinic al bolii.

1.3 **Absenţa contraindicaţiilor** recunoscute ale terapiilor biologice:

**VII. Schema terapeutică cu agenţi biologici**

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

**1. Tratamentul cu anakinra** este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste .

Anakinra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare şi medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale.

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu anakinra.

**2. Tratamentul cu Canakinumabum** este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulti si copii cu varsta de 2 ani si peste. Canakinumabum poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale. Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 7,5 kg este de 4mg/kg, (maxim 300 mg) ,la interval de 4 săptămâni prin injecție subcutanată.

**3. Tratamentul cu tocilizumabum (original și biosimilar)** este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulti si copii (forma cu administrare subcutanată poate fi administrata pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar forma cu administrare intravenoasă poate fi folosita la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani). Tocilizumabum poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare şi medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale.

Doze şi mod de administrare:

a. Intravenos[#]:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

[#] *dozele de tocilizumabum intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.*

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat odată la

fiecare 2 săptămâni.
- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

**VIII. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici**

Pentru tratamentul bolii Still, conform recomandărilor EULAR/PReS 2024, obiectivul terapeutic este obținerea statusului de boală clinic inactivă (BCI), definită ca absența simptomelor legate de Still și valori normale ale testelor de inflamație (VSH, PCR). Remisiunea este definită ca o perioadă de cel puțin 6 luni de BCI. Suplimentar sunt utilizate urmatoarele ținte intermediare:
- în ziua 7: rezoluția febrei și scăderea nivelului PCR cu > 50% ;
- în săptămâna 4: absența febrei, reducerea numărului de articulații active cu > 50%, PCR normală și evaluarea medicului și a pacientului/părintelui sub 20 pe un VAS între 0-100;
- la 3 luni: BCI cu glucocorticoizi la o doză mai mica de 0,1mg/kg/zi (pentru adulți) și 0,2 mg/kg/zi(pentru copii);
- la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorelui legal, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de "boală clinic inactivă" cu o durata de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune. Tapering-ul se va realiza progresiv, în trepte în etape de câteva luni (3-6), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum si de riscul de recădere. In caz de recadere a bolii tratamentul se reia dupa schema initiala.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările prezentului protocol.

Complicații severe/amenințătoare de viață, incluzând in primul rand sindromul de activare macrofagică, dar si alte manifestari, de ex afectarea pulmonară pot apărea oricand pe parcursul bolii Still și necesită o monitorizare atentă a evoluției bolii. Tratamentul acestor complicatii constituie o urgenta medicala majora, se face in centre cu experienta in managementul formelor severe de boala Still si nu face obiectul acestui protocol. Trebuie insa retinut ca prezenta acestor complicatii nu contraindica initierea sau continuarea tratamentului biologic in boala Still.

**<u>Screening-ul pentru infectia TB si hepatitele virale</u>**

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

**<u>Tuberculoza</u>**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu boala Still de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. 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). 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 1 an.
Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi asituaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**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, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii 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 bolii Still poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.
Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**IX. Contraindicatii si criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:**

- hipersensibilitate la substanta activa sau excipienti
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- infecţii active severe actuale, netratate (contraindicatie temporara, terapia poate fi initiata dupa tratarea / vindecarea infectiei)
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);
- in cazul unei afectiuni maligne prezentă sau în antecedente, se recomanda avizarea terapiei biologice de catre medicul oncolog;
- 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;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru anakinra: pacienţi cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/minut), neutropenie

(NAN<1,5 x $10^9$/l), AST/ALT ≥1,5 x limita maximă normală.

- pentru tocilizumabum: enzime hepatice cu valori > 3 x limita maximă normală, neutropenie (numar absolut neutrofile < $10^9$ /L), trombocitopenie < 100.000 /mmc.

**Precauţii**: **<u>Vaccinări</u>**

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Avand in vedere riscul infectios, in mod particular la copii, inaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale, incluzand, dar nu limitat la, vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum şi dovada vaccinărilor antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta o doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (Ac anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

În cazul în care - la momentul indicatiei de terapie biologica - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice remisive sintetice modificatoare de boală şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta opririi tratamentului / scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa pacientului, a părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Pacientul, părintele sau tutorele legal, dupa caz, îşi vor asuma în scris aceste riscuri, situatie in care tratamentul biologic poate fi initiat.

**X. Medici curanţi şi medici prescriptori**

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul de boala Still confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către pacient,

părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitatile sale functionale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandandu-se ca datele sa fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea intr-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate a bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către:
- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie si reumatologie) sau
- un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică

Pentru boala Still cu debut la varsta adulta pentru iniţierea terapiei biologice 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.
Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.”

**60. 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], 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 şi 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);
- pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 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), blocanți de IL-17A (secukinumabum, ixekizumabum), blocanți de IL17A și IL17F (bimekizumabum), blocanți 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 inițiat ca tratament de întreținere 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 situație, infliximabum trebuie reinițiat ca doză unică de infliximabum intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximabumum subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximabum intravenos.

  Când se trece de la terapia de întreținere 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 informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

  Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximabum, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile

sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
  - **Bimekizumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 160 mg (1 injecție 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 adulții care au avut un răspuns inadecvat sau care au prezentat intoleranță la unul sau mai multe DMARD. Pentru pacienții 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 și 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 precauție la pacienții cu insuficiență 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 creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigura tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. 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 ≤ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA ≤ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 (secukinumabum, ixekizumabum), 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 ≤ 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 crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- **bimekizumabum** 160 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

- guselkumabum: în cazul utilizării ca schemă de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schemă de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- risankizumabum: două injecții a câte 75 mg în seringă preumplută la 12 săptămâni, când se obține remisiunea susținută se crește intervalul la 14 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 16 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinibum: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu 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, insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

**Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):**

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse 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.”

**61. 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.

- **Tenofovir alafenamidă (TAF - face obiectul unui contract cost volum)**

**Indicație:** tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg

- **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.

**Avantajele TAF:**

- Este opțiunea preferată pentru pacienții cu **vârsta > 60 ani**.
- Indicat pacienților cu **boli osoase** (osteoporoză, osteopenie) sau care urmează tratament cronic cu corticosteroizi.
- 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 < 60 mL/min/1.73 $m^2$, ciroză decompensată, hipertensiune arterială necontrolată, diabet zaharat, proteinurie, glomerulonefrită, medicație nefrotoxică, transplant de organ).
- La pacienții cu **afectare renală** se vor ajusta dozele astfel:
  - ClCr ≥ 30 mL/min: nu este necesară ajustarea dozei.
  - ClCr < 15 mL/min (pacienți în hemodializă): se poate administra doza de 25 mg în zilele cu hemodializă, după finalizarea ședinței.
  - ClCr < 15 mL/min (fără dializă): nu se recomandă utilizarea (lipsă date).

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).

- **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.*

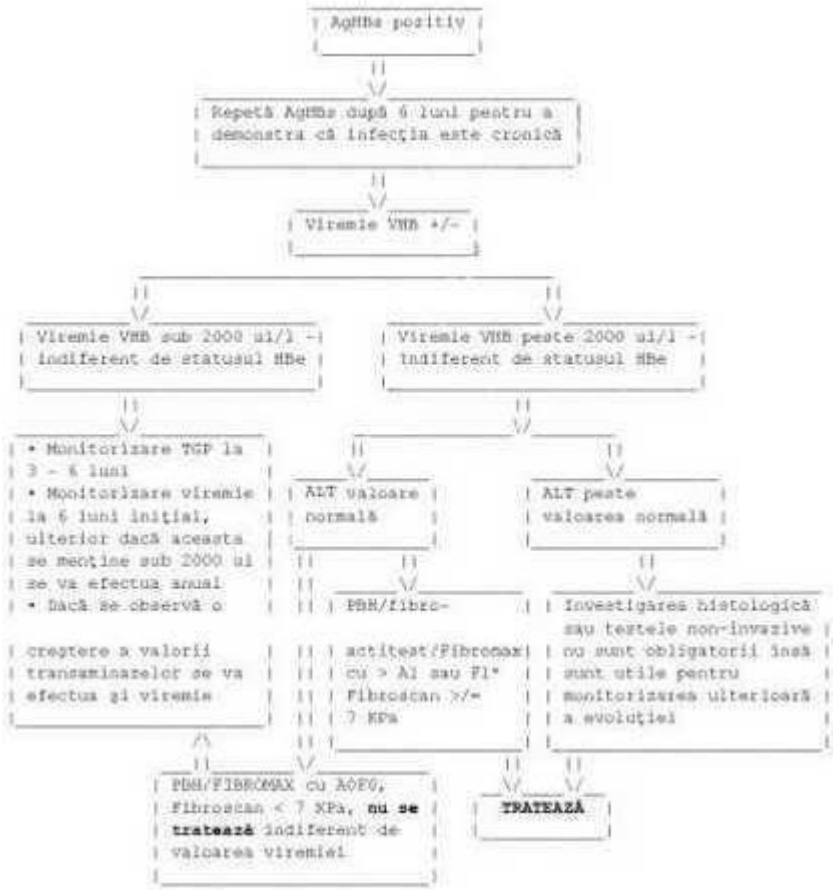
- **Interferon pegylat α-2a***
  - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni.

_____

** 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 1 log10 după 12 săptămâni de terapie<br>Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 2 log10 după 24 săptămâni de terapie |
| Răspuns virusologic | Viremie nedetectabilă după 48 săptămâni de terapie |
| Răspuns parţial | Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de terapie |
| | - pentru pacienţii care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) şi care au viremie detectabilă la 48 săptămâni se impune schimbarea terapiei antivirale<br>- rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra tenofovir. |
| | - pentru pacienţii care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) şi care au viremie detectabilă la 48 de 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 log10 faţă de valoarea anterioară terapiei.<br>- rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir disoproxil/tenofovir alafenamidă<br>- 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 log10 a viremiei HBV faţă de nadir |

Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie, prin determinarea:

- ALT
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:

- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabile.
- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă.
- Această evaluare va cuprinde:
- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariţia Ag HBs

Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienţii cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obţine ADN-VHB nedetectabil şi seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienţi se poate continua tratamentul până la dispariţia AgHBs.

Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienţii non-cirotici la care s-au realizat cel puţin 3 ani de supresie virală susţinută şi numai dacă aceşti pacienţi pot fi monitorizaţi foarte atent după oprirea tratamentului antiviral

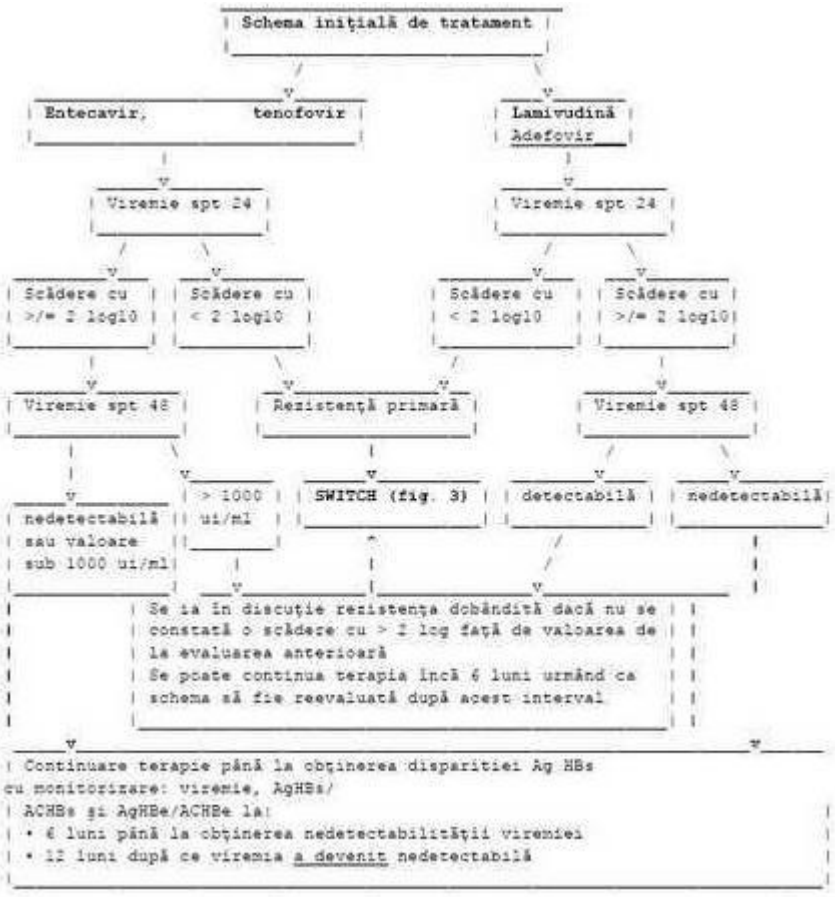
Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.

Dispariţia AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după şase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariţia sau nu a Ac anti HBs.

**Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)**

**Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/ nucleotidici**




În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

**Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici**




**1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a**

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

**Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon**

| Tip de răspuns | Definiţie |
|---|---|
| **Lipsa de răspuns** | • la pacienţii cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/mL la 24 săpt. de tratament |
| **Răspuns virusologic** | • scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă de valoarea iniţială după 24 săptămâni de tratament<br>• viremie HBV sub 2000 UI/mL la 48 de săptămâni de terapie |
| **Răspuns serologic** | • seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe pozitivi<br>• seroconversie HBs pentru pacienţii HBe negativi |

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi Ac HBe la 24, 48 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, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/mL) la doar 30 - 40% dintre subiecţi, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.

sau

- **Tenofovir 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- face obiectul unui contract cost volum)**
  - **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 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 decompensată, hipertensiune necontrolată, diabet zaharat, proteinurie, glomerulonefrita, medicație nefrotoxică, transplantul de organ)

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- face obiectul unui contract cost volum)**
  - **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 este de preferat comparativ cu tenofovir disoproxil la pacienții cu hipofosfatemie, osteopenie/osteoporoză, insuficienţa 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 decompensată, hipertensiune necontrolată, diabet zaharat, proteinurie, glomerulonefrita, medicație nefrotoxică, transplantul de organ)

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).

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.

**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.

**Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a**
**Criterii de includere în tratament:**

- Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.

## 3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

**Criterii de includere în tratament**

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

**Opţiuni terapeutice**

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

sau

- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- **Tenofovir alafenamidă (TAF - face obiectul unui contract cost volum)**
  - **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.
- **Adefovir**: nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.
  - Doza recomandată: 100 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină**

- Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.

## 4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

**Criterii de includere în tratament:**

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

**Opţiuni terapeutice**

- **Entecavir**
  - Doza recomandată: 1 mg/zi
  - Durata terapiei: 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 - face obiectul unui contract cost volum)**
  - **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 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 creșterii valorii transaminazelor.

## 6. COINFECŢIE VHB-HIV

**Criterii de includere în tratament:**

- ca la monoinfecţia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primeşte HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului, tenofovirului disoproxil şi tenofovirului alafenamidă, pentru a nu determina mutaţii de rezistenţă ale HIV.

### 6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de iniţiere a terapiei HAART

Nu se folosesc antivirale active şi pe HIV (lamivudină, tenofovir disoproxil, entecavir, tenofovir alafenamidă) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecţia cu HIV

**Opţiuni terapeutice**

- **Interferon pegylat α-2a**
  - Doza recomandată: 180 µg/săptămână,
  - Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

### 6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

**Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV**

### 6.3. Tratament combinat HIV-VHB

**Criterii de includere în tratament:**

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei HIV.

  **Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN-VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir:**

- se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirul la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

**6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi**

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină şi completarea schemei ARV - tip HAART.

## 7. COINFECŢIE VHB + VHD

**7.1. Pacient naiv**

Se pot descrie trei situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)

a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă
b. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă şi viremie VHD detectabilă
c. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile

Infecţie VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la aceşti pacienţi; trebuie evaluaţi pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luaţi în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă 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:**

- 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.
- evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal, viremie VHB şi viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 UI/mL). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.
- vârsta peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidităţi care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidităţi va fi necesar avizul unui

specialist ce îngrijeşte boala asociată infecţie B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic şi psihiatric că poate urma terapie antivirală.

**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. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat**
Tratamentul pacienților cu coinfecție VHB + VHD anterior tratați se realizează conform Protocolului terapeutic specific pentru infecția cu virusul hepatitic D (VHD), în funcție de statusul virusologic (ARN VHD, ADN VHB) și istoricul terapeutic.

**7.3. 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 IgG anti HBc pozitivi şi Ac anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puţin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN.

Toţi pacienţii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi şi care au Ac antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - Ac anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 UI/L), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

**Opţiuni terapeutice**
- **Entecavir**

  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)
- **Tenofovir disoproxil**
  - Doza recomandată: 245 mg/zi
  - Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)
- Tenofovir alafenamidă (face obiectul unui contract cost volum)
  - Doza recomandată: 25mg/zi
  - Doza ajustată la clereance-ul renal.

## 9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

### 9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

#### 9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
  - ALT >/= 2 x N
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
  - Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN-VHB >/= 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

#### 9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α-2b***
  - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/$m^2$/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

---

** Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluţie, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.*

- **Tenofovir 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 (face obiectul unui contract cost volum)**
  **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**

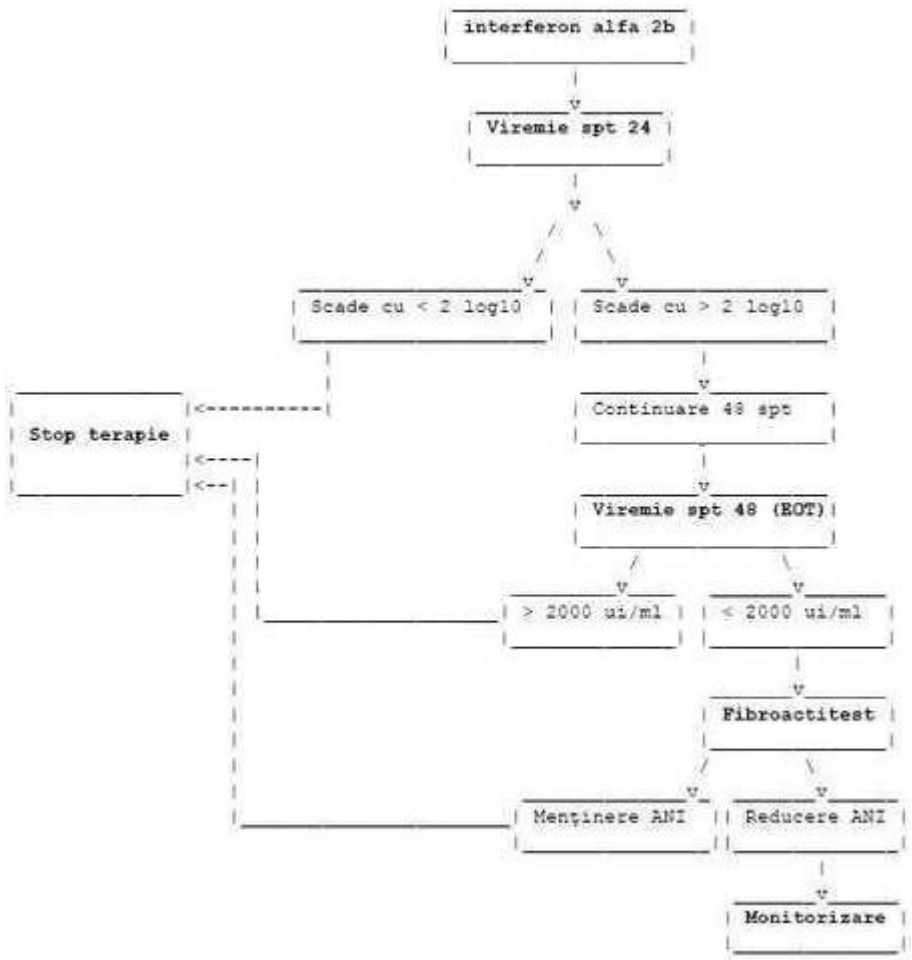
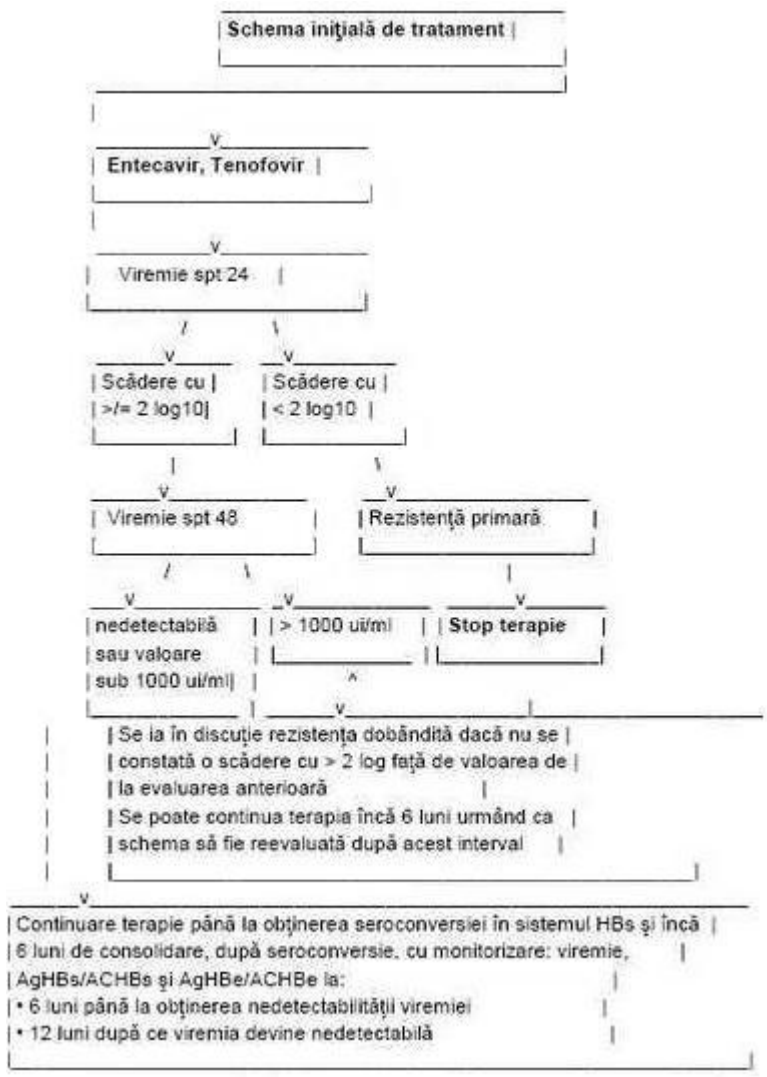


**Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**




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 necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

**10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic**

Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 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 a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra profilaxie antivirală cu entecavir 0,5 mg/zi, tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau tenofovir alafenamidă 25 mg/zi.

**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 HEPATOCARCINOM 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 și criteriilor de includere prevăzute pentru infecția cronicăVHB.

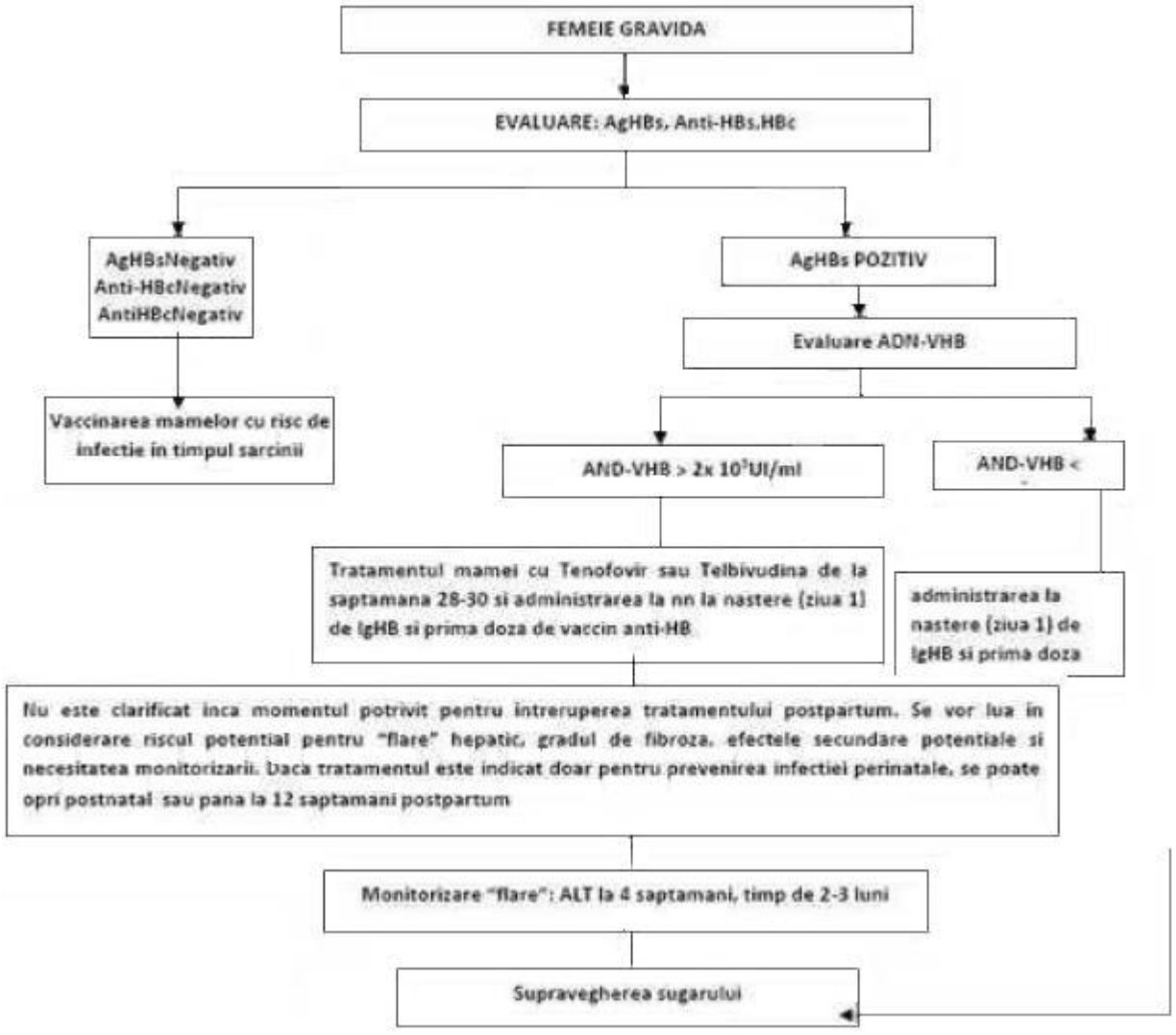
**12. Tratamentul Hepatitei B la gravide**

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;
- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăţilor tratamentului în timpul graviditătii, teratogenităţii unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilităţii transmiterii infecţiei la făt dar şi asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecţiei la femeia gravidă sunt telbivudina şi tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranţă în sarcină şi barierei genetice înalte.
- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză şi cu valori normale sau uşor crescute ale ALAT şi care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naştere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecţiei cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT şi care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepţia.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neaşteptat, tratamentul trebuie reconsiderat
  - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit şi tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
  - Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
  - Profilaxia transmiterii infecţiei la făt:

- Imunizarea pasivă şi activă a nou-născutului la naştere: imunoglobulină HB şi respectiv vaccinare
- Dacă mama este AgHBs pozitivă şi cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) şi/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir disoproxil 245 mg/zi sau Tenofovir alafenamidă 25 mg/zi ) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă şi pasivă a nou-născutului la naştere.
- Medicaţia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama doreşte să alăpteze sau până la 3 luni după naştere.

– Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naştere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
– Toţi copiii născuţi din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV şi vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni şi la 6 luni după naştere)
– Copiii născuţi din mame AgHBs - pozitive vor fi testaţi pentru AgHBs şi Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

## ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECŢIEI CU VHB LA GRAVIDE



**Medici prescriptori**

Iniţierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecţioase, nefrologie (doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică şi pediatrie cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripţia ulterioară va fi efectuată de către medicul care a iniţiat terapia antivirală sau de către un medic specialist de medicină internă

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicină internă sau medical de familie pot continua prescrierea, în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.”

**62. 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 poziţiei 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 şi 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 Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.
Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.
După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.
În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii şi adolescenţi
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.

Adulti
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.

Copii si adolescenti

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 şi 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 şi 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 și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulți
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 și 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 şi adolescenți cu vârsta de 6 ani şi 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 pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumabum este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură data.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.
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 și 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 și 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 agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara pentru pacienții adulți (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 pacienţilor în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la iniţierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acţiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de şase luni şi pentru fiecare evaluare precum şi 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<br>- IGRA |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| | - hepatita B (AgHBs) |
| | - hepatita C (Ac anti HVC) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

**2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice – la 3 luni**

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara prin următoarele investigaţii:

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI 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<br>- DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială). | la fiecare 6 luni |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecţie TBC | - testul cutanat tuberculinic<br>sau<br>- IGRA* | **Dupa primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog**<br>**Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog**<br>**Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).** |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
| | creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT | la fiecare 6 luni |
| | hepatita B (AgHBs) | **anual** |
| | hepatita C (Ac anti HVC) | **anual** |

| | | |
|---|---|---|
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | **anual** |
| Alte date de laborator semnificative | după caz | după caz |

***** nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

**Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC**

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT $\geq$ 5 mm (diametru transversal al induraţiei) 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”

**63. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 29 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 30, cod (L04AF-AC): ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM[**1] (concentrația 162 mg - original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM[**1] (concentrația 15 mg) cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 30, cod (L04AF): ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM[**1] (concentrația 162 mg - original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM[**1]**

Arterita cu celule gigante (ACG) este o vasculită care afectează vaselede calibru mare şi mediu, respective aorta şi ramurile sale principale (artera temporală, artera carotidă, arterele vertebrale). Afectează predominant adulții ≥50 ani, cu incidență maximă la 70-80 ani, fiind mai frecventă la femei (2-3:1).

Tabloul clinic este variabil: cefalee cu debut nou, claudicație maxilară, puls redus/absent la arterele temporale, simptome vizuale (amauroza fugax, pierdere bruscă a vederii), febră, scădere în greutate, oboseală, şi simptome polimialgie reumatică (PMR) (rigiditate gât/umeri/centură pelvină). ACG şi PMR se suprapun adesea clinic. Implicarea extracraniană duce la claudicație de membre, accident vascular cerebral, anevrisme.

Complicațiile severe includ orbire permanentă (8-28%), AVC, comorbidități asociate (CV, diabet, osteoporoză, fracturi, depresie).

Diagnosticul trebuie pus rapid și corect din cauza riscului de complicații ireversibile.

Obiectivele tratamentamentului sunt: controlul rapid al bolii, prevenirea complicațiilor (inclusiv orbirea), minimizarea expunerii la corticosteroizi, obținerea remisiunii susținute fără corticosteroizi.

**I. Indicatia terapeutică**:

Tratamentul Arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți.

.

**II. Criterii de includere a unui pacient în tratamentul cu Tocilizumabum sau Upadacitinibum:**

**2. Criterii de includere:**

- **Diagnostic confirmat** de arterită cu celule gigante (boală nou diagnosticată sau recidivantă, în ultimile 6 săptămâni)
- **Forme active de boală**, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau PCR ≥ 1mg/dl. Conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne şi simptome) și paraclinici (nivelurile serice ale VSH-ului și CRP-ului).
  - Simptome (de exemplu):
    - debut nou de cefalee localizată persistentă
    - simptome constituționale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
    - claudicație de mandibulă și/sau limbă
    - simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie

- simptome de polimialgie reumatică
- claudicație de membre

- Semne (de exemplu):
  - sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
  - sensibilitatea scalpului
  - scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
  - modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;

– **Pacienți adulți**
– **Lipsa contraindicațiilor**
– **Neresponsivitatea la una dintre terapii nu constituie criteriu de excludere pentru cealaltă**

**3. Criterii de excludere:**
– Pacienții cu ACG care au fost tratați anterior cu Tocilizumab (162 mg/săpt. s.c.) și nu au avut răspuns la acest tratament nu pot fi incluși din nou pentru tratamentul cu Tocilizumab.
– Pacienții cu ACG care au fost tratați anterior cu Upadacitinibum (15mg/zi p.o.) și nu au avut răspuns la acest tratament nu pot fi incluși din nou pentru tratamentul cu Upadacitinibum.
– Pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.
– Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
– Pierderea calităţii de asigurat

**III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze**:

**III.A. TOCILIZUMABUM (original și biosimilar):**

**Tocilizumabum, 162 mg** soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe saptamană.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant si care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 saptamani de la inițierea terapiei, în funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică.

Tocilizumabum 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuală de tratament durează 52 săptămâni, după care continuarea terapiei se face doar în cazul persistenței activității bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumabum 162 mg se poate relua după intrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:
– recurența semnelor sau simptomelor ACG şi/sau
– VSH ≥30 mm/h şi/sau
– PCR ≥ limita superioară a valorilor normale.

Tocilizumabum nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumabum 162 mg făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

**Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.**

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

| Valori de laborator | Acţiune |
|---|---|
| > 1 până la 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN) | Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.<br>Pentru creşteri persistente în acest interval, se reduce frecvenţa de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).<br>Se reîncepe administrarea injecţiei la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic. |
| > 3 până la 5 x LSN | Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.<br>Pentru creşteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se opreşte. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu RoActemra se opreşte. |

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

| Valori de laborator (celule x $10^9$/ l ) | Acţiune |
|---|---|
| NAN > 1 | Menţinerea dozei |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra.<br>Când valorile NAN cresc > 1 x $10^9$/l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei până la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se opreşte. |

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

| Valori de laborator (celule x $10^3$/µl) | Acţiune |
|---|---|
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de RoActemra.<br>Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x $10^3$/µl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se opreşte. |

**III. B. UPADACITINIBUM:**

Doza recomandată de Upadacitinibum este de 15 mg o dată pe zi, oral, în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.
Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant si care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 de săptămani de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică.

Upadacitinibum 15 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Având în vedere natura cronică a ACG, Upadacitinibum 15 mg o dată pe zi poate fi continuat în monoterapie după întreruperea administrării de corticosteroizi.
Continuarea tratamentului peste durata de 52 de săptămâni trebuie ghidată de activitatea bolii, recomandarea medicului curant și alegerea pacientului.
Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, precum şi cu DMARDs biologice sau alţi inhibitori ai JAK nu a fost evaluată în studii clinice şi nu este recomandată, deoarece nu se poate exclude riscul de efect imunosupresor adiţional. Metotrexat poate fi administrat în asociere cu Upadacitinibum.
Tratamentul cu Upadacitinibum 15 mg se poate relua după intrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau
- VSH ≥30 mm/h şi/sau
- PCR ≥ limita superioară a valorilor normale.

Upadacitinibum în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în această situație nu a fost stabilită, reluarea tratamentului făcandu-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi. Corticosteroizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicală și ghidurile din practica clinică.

**Recomandări și acțiuni în urma monitorizării rezultatelor testelor de laborator**

| Parametrul de laborator | Acțiune | Recomandare privind monitorizarea |
|---|---|---|
| Număr absolut de neutrofile (NAN) | Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAN este < 1 x $10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAN revine peste acest prag. | Se evaluează la momentul inițial și apoi nu mai târziu de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. Ulterior, se evaluează în funcție de managementul individual al pacientului. |
| Număr absolut de limfocite (NAL) | Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAL este < 0,5 x $10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAL revine peste acest prag. | |
| Hemoglobină (Hb) | Tratamentul trebuie întrerupt dacă Hb este < 8 g/dl și poate fi reluat odată ce valoarea Hb revine peste acest prag. | |
| Transaminaze hepatice | Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă se suspectează leziuni hepatice induse de medicament. | Se evaluează la momentul inițial și ulterior, conform managementului uzual al pacientului. |
| Lipide | Pacienţii trebuie gestionaţi în conformitate cu ghidurile clinice internaţionale pentru managementul hiperlipidemiei. | Se evaluează timp de 12 săptămâni după iniţierea tratamentului şi, ulterior, conform ghidurilor clinice internaţionale pentru managementul hiperlipidemiei. |

**IV. Contraindicatii/ Precautii**

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumabum/Upadacitinibum
- Infecţii active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției. Tratamentul cuTocilizumabum/ Upadacitinibum nu trebuie iniţiat la pacienţi care prezintă o infecţie gravă activă, inclusiv infecţii localizate.
- Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Tocilizumabum/Upadacitinb la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.
- Sarcină și alăptare
- Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumabum/Upadacitinibum deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.
- Toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum.
- Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, este necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea Tocilizumabum/Upadacitinibum sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de iniţiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.
- În cazul în care pacientul dezvoltă herpes zoster, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Upadacitinibum până la remiterea episodului.
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumabum la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x $10^9$/l.
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 1 x $10^9$/l.
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienţii cu valori ale numărului absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x $10^9$celule/l.
- Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumabum la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B). Upadacitinibum nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasă Child-Pugh C) severă.
- Functia renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă în timpul tratamentului cu Tocilizumabum.
- Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu se recomandă la subiecți cu boală renală în stadiu final Nu este necesară ajustarea dozei de Upadacitinibum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.
- Tocilizumabum trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită. Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot prezenta risc de perforație gastro-intestinală.

– 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 foştii fumători care au fumat o perioadă îndelungată); cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazii.

**V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice:**

– Pacienții tratați cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
– Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descrise mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic).
– Monitorizarea poate include evaluare imagistică vasculară (ecografie Doppler a arterelor temporale și extracraniene) în centre cu expertiză, ca metodă complementară evaluării clinice, în special la pacienții tratați cu inhibitori de IL-6 (Tocilizumabum), în cazul suspiciunei de recădere cu markeri inflamatori normali sau în contextul necesității evaluării oportunității prelungirii terapiei peste 52 de săptămâni.
– Evaluarea eficacitatii tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau PCR ≥ limita superioară a valorilor normale.
– In cazul aparitiei unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) poate fi continuat, dar este necesară creşterea dozei de glucocorticoizi administrați în asociere.

**VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

– Reacții adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei
– Lipsa răspunsului la tratament

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă**.**

Obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic/sintetic țintit.”

**64. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 30 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 31, cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM[**1] (original și biosimilar) și DCI AVACOPAN[**1Ω] cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 31, cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM[**1] (original și biosimilar) și 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** $\geq 5$ 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 puţin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

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 amenințătoare 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) sau ciclofosfamidă (CF) în asociere cu glucocorticoizi inițial 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 şi 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.) cu prezenţa de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei.
- 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.
- 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 $\geq 3$.
- 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; 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 creşte 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 inducţie a remisiunii în GPA şi PAM active sever:**

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:
  - I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
  - a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
  - a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
– Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face cu:
  - examen clinic
  - investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
  - evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
  - evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
  - evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
  - determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

**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
  - investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
  - evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
  - evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
  - evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
  - determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

**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. Indicație 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 saptamani de la initerea tratamentului cu Avacopan se face evaluarea raspunsului la tratament. Dacă se obține remisiunea (completă sau partială), se continua tratamentul cu Avacopan până la 52 de saptamani 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 şi 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 şi 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<br>- mialgia<br>- artralgia/artrita<br>- febră > 38° C<br>- scădere ponderală > 2 kg | 6. manifestări cardiovasculare<br>- absenţa pulsului<br>- boala cardiacă valvulară<br>- pericardita<br>- durerea cardiacă ischemică<br>- cardiomiopatia<br>- insuficienţa cardiacă congestivă |
| 2. manifestări cutanate<br>- infarct<br>- purpura<br>- ulcer<br>- gangrena<br>- alte vasculite cutanate | 7. manifestări digestive<br>- peritonita<br>- diaree sanguină<br>- durerea abdominală ischemică |
| 3. manifestări mucoase/oculare<br>- ulcere bucale<br>- ulcere genitale<br>- inflamaţie glandulară<br>- proptosis (semnificativ)<br>- sclerita/episclerita<br>- conjunctivită/blefarită/keratită<br>- vedere înceţoşată<br>- scăderea bruscă a vederii<br>- uveita<br>- modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii) | 8. manifestări renale<br>- hipertensiune arterială<br>- proteinuria > 1+<br>- hematuria > 10 hematii/câmp microscopic<br>- creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului creatininei cu > 25% |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale<br>- afectarea sinusurilor paranazale<br>- stenoza subglotică<br>- afectarea conductului auditiv<br>- pierderea senzorială a auzului | 9. Manifestări neurologice<br>- cefalee<br>- meningită<br>- confuzie (organic)<br>- crize epileptiforme (non-hipertensive)<br>- accident vascular cerebral<br>- leziune de măduvă a spinării<br>- paralizie de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică senzorială<br>- mononevrită multiplex |
| 5. manifestări pulmonare<br>- wheezing<br>- noduli sau cavităţi<br>- lichid pleural/pleurită<br>- infiltrate<br>- afectare endo-bronşică<br>- hemoptizie masivă/hemoragie alveolară<br>- insuficienţă respiratorie | |

## Anexa Nr. 2

### Vasculitis Damage Index (VDI)

| | |
|---|---|
| 1. Manifestări musculo-articulare<br>- atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune<br>- artrită erozivă/deformantă<br>- osteoporoză/colaps vertebral<br>- necroză avasculară<br>- osteomielită | 7. manifestări vasculare periferice<br>- absenţa pulsului (la o extremitate)<br>- al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate)<br>- stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică<br>- claudicaţie > 3 luni<br>- pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice)<br>- tromboză venoasă complicată |
| 2. manifestări cutanate şi mucoase<br>- alopecia<br>- ulcere cutanate<br>- ulcere bucale | 8. manifestări renale<br>- rata filtrării glomerulare < 50%<br>- proteinuria > 0,5 g/24 h<br>- boală renală în stadiu avansat |
| 3. manifestări oculare<br>- cataractă<br>- modificare retiniană<br>- atrofie optică<br>- afectarea vederii/diplopie<br>- orbie (1 ochi)<br>- orbire (al 2-lea ochi)<br>- distrucţie a peretelui orbital | 9. manifestări neuropsihice<br>- afectare cognitivă<br>- psihoză majoră<br>- crize epileptiforme<br>- accident vascular cerebral<br>- accident vascular cerebral (al 2-lea)<br>- leziuni de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică<br>- mielită transversă |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- pierderea auzului<br>- blocaj nazal/secreţie cronică/cruste<br>- colaps al şeii nasului/perforaţie septală<br>- sinuzită cronică/leziuni radiologice<br>- stenoză subglotică (fără chirurgie)<br>- stenoză glotică (cu chirurgie) | 10. manifestări digestive<br>- infarct intestinal/rezecţie<br>- insuficienţă mezenterică/pancreatită<br>- peritonită cronică<br>- stricturi esofagiene/chirurgie |
| 5. manifestări pulmonare<br>- hipertensiune pulmonară<br>- fibroză pulmonară<br>- infarct pulmonar<br>- fibroză pleurală<br>- astm (cronic)<br>- scăderea cronică a respiraţiei<br>- afectarea funcţiei pulmonare | 11. manifestări toxice medicamentoase<br>- insuficienţă gonadală<br>- insuficienţă medulară<br>- diabet zaharat<br>- cistită chimică<br>- neoplazia |
| 6. manifestări cardiace<br>- angina/angioplastia<br>- infarct miocardic<br>- infarct miocardic (ulterior)<br>- cardiomiopatia<br>- boala valvulară<br>- pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza<br>- TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive | |

**Anexa Nr. 3**

**Chestionarul EQ-5D-3L**

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- ☐ Nu am probleme în a mă deplasa
- ☐ Am unele probleme în a mă deplasa
- ☐ Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- ☐ Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
- ☐ Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
- ☐ Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)

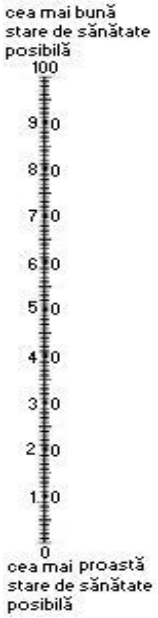
- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- ☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- ☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

Durere/Stare de disconfort

- ☐ Nu am dureri sau stare de disconfort
- ☐ Am dureri sau o stare de disconfort moderate
- ☐ Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

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 650218

**Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 358 bis/30.IV.2026 conține 444 pagini.** Prețul: 666 lei **ISSN** 1453—4495

**Acest număr al Monitorului Oficial al României a fost tipărit în afara abonamentului.**